GHID DE FARMACOLOGIE

PENTRU

ASISTENȚI MEDICALI ȘI ASISTENȚI DE FARMACIE

CRIN MARCEAN
VLADIMIR-MANTA MIHĂILESCU

GHID DE FARMACOLOGIE PENTRU ASISTENȚI MEDICALI ȘI ASISTENȚI DE FARMACIE

Crin Marcean, Vladimir-Manta Mihăilescu

Copyright © 2011, 2012, 2014 Editura ALL

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
MARCEAN, CRIN
Ghid de farmacologie pentru asistenți medicali și asistenți de farmacie /
Crin Marcean, Vladimir-Manta Mihăilescu. – București:
Editura ALL, 2011
Bibliogr.
ISBN 978-973-571-979-1
I. Mihăilescu, Vladimir
615(075.8)

Toate drepturile rezervate Editurii **ALL.**
Nicio parte din acest volum nu poate fi copiată
fără permisiunea scrisă a Editurii **ALL.**
Drepturile de distribuție în străinătate aparțin în exclusivitate editurii.
All rights reserved. The distribution of this book outside Romania, without the written permission of **ALL**, is strictly prohibited.
Copyright © 2011, 2012, 2014 by **ALL.**

Editura **ALL**: Bd. Constructorilor nr. 20A
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10

Departamentul distribuție: Tel.: 021 402 26 30; 021 402 26 33

Comenzi la: comenzi@all.ro
www.all.ro

Redactor: Dr. Bianca Vasilescu
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Mihaela-Violeta Dumitru
Design copertă: Alexandru Novac

Prof. Dr. CRIN MARCEAN Dr. VLADIMIR-MANTA MIHĂILESCU

GHID DE FARMACOLOGIE

pentru asistenţi medicali şi asistenţi de farmacie

ALL

CUVÂNT INTRODUCTIV

A scrie astăzi un ghid de farmacologie înseamnă a presta munca atribuită în mitologia greacă lui Sisif. Fiind condamnat să urce un bolovan imens de piatră până în vârful dealului, acest personaj simbolic, ajuns la câţiva paşi de ţintă, scăpa bolovanul care se rostogolea din nou în vale. Şi toată munca trebuia reluată de la început, de zeci şi zeci de ori, fără a se putea termina vreodată. Un asemenea scenariu poate fi extrapolat în zilele noastre, la lucrarea din domeniul pe care l-am abordat. Pentru că atât de rapide şi de mari sunt progresele în domeniul ştiinţei medicamentului, încât abia am terminat un capitol şi aflăm că deja a apărut o nouă grupă sau o nouă generaţie de agenţi terapeutici, s-a sintetizat un nou produs care a şi ajuns pe piaţa farmaceutică, s-au descoperit noi proprietăţi ale unor substanţe, s-au descris unele reacţii adverse necunoscute până în prezent.

Am conceput acest ghid de farmacologie conform curiculei în vigoare pentru învăţământul postliceal sanitar, pentru asistenţi medicali generalişti, dar şi pentru asistenţi de farmacie, căutând să-i dăm o orientare practică şi pragmatică. Lucrarea este structurată pe trei secţiuni, prevăzute ca module în planul de învăţământ:

1. GHID DE FARMACOLOGIE GENERALĂ
2. GHID DE FARMACOTERAPIE
3. GHID DE FARMACOTOXICOLOGIE

Dorind ca ghidul să fie cât mai util viitorilor asistenţi medicali şi asistenţi de farmacie, am acordat un spaţiu mai mic – uneori redus la strictul necesar – părţii generale. În schimb, am considerat importante pentru activitatea personalului medico-sanitar şi am dat o mai mare dezvoltare – în limitele programului de învăţământ – indicaţiilor de utilizare, contraindicaţiilor, căilor de administrare şi reacţiilor adverse, care uneori pun sănătatea şi chiar viaţa bolnavului în pericol. Deci, cu riscul de a fi consideraţi iconoclaşti, fără a omite noţiunile de bază ale acestei dificile, dar frumoase ramuri a ştiinţelor medicale, am pus mai mult accentul pe ceea ce asistentul medical şi asistentul de farmacie vor întâlni în munca lor în legătură cu medicamentele, decât pe formarea unei viziuni teoretice largi, dar mai puţin aplicative. Din acest motiv, secţiunea GHID DE FARMACOTERAPIE ocupă cea mai mare parte a volumului.

În legătură cu ordinea capitolelor din secţiunea GHID DE FARMACOTERAPIE, am considerat necesară o modificare faţă de planul clasic al unui manual de farmacologie, adoptând o atitudine pragmatică şi, totodată, modernă. Am folosit în cea mai mare parte a lucrării clasificarea ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*), aprobată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi care stă la baza nomenclatorului de medicamente din ţara noastră şi din alte ţări. Evitând astfel enumerarea arbitrară a diferitelor clase şi grupe de medicamente, clasificarea realizează o viziune ordonată asupra uriaşei game de agenţi terapeutici de toate felurile (şi care se reînnoieşte neîncetat!). Se exclude, astfel, o percepere haotică a acestui imens domeniu şi se poate face imediat încadrarea oricărui agent terapeutic nou apărut în categoria căreia aparţine prin proprietăţile şi structura lui. În plus, la fel ca pentru toate bolile (unde codificările abundă), medicamentele au căpătat şi ele codul lor, fapt care facilitează situarea oricărei substanţe – prin simpla citire a codului – în clasa, grupa şi subgrupa terapeutică din care face parte, permiţând comparaţii cu substanţele înrudite, cu cele agoniste şi antagoniste. Totuşi, pentru ca lectura volumului să nu fie greoaie şi fastidioasă, am evitat excesul de clasificări în text, iar codurile ATC au fost notate numai la clasele şi grupele importante. Atragem atenţia că dacă la unele capitole materialul prezentat depăşeşte cadrul strict al programei analitice, am făcut-o în ideea că un manual sau un îndreptar este şi o sursă de informare destinată să răspundă întrebărilor (uneori, neprevăzute) care se pot ivi în cursul studiului. Am căutat, astfel, să anticipăm dorinţa şi nevoia de informare a cititorilor, fie ei elevi, asistenţi medicali, asistenţi de farmacie sau chiar profesori!

Urmând exemplul unor lucrări de profil din alte ţări, am introdus un capitol despre produse biologice utilizate în terapeutică şi anume: seruri heterologe, imunoglobuline umane specifice, vaccinuri – chiar dacă aceste produse nu fac parte din nomenclatorul de medicamente propriu-zis. Am considerat de actualitate şi, în consecinţă, am creat un capitol separat despre droguri, stupefiante şi narcotice, legat de toxicomanii, care formează obiect de studiu şi pentru farmacologie, nu numai pentru serviciile de psihiatrie.

În cadrul fiecărui capitol am semnalat cunoştinţele necesare în mod special sau exclusiv asistenţilor medicali sau moaşelor cu formulele ***„În atenţia asistenţilor medicali"*** şi ***„În atenţia moaşelor"***, iar noţiunile necesare în mod special asistenţilor de farmacie cu formula ***„În atenţia asistenţilor de farmacie"***, astfel încât prin structura şi conţinutul său, manualul să fie util ambelor categorii. Credem că ideea de a introduce două ghiduri de pregătire, păstrare şi administrare a unor preparate injectabile (este vorba de produse antiinfecţioase de uz sistemic injectabile – cap. 15 şi de citostatice injectabile – cap. 17) se va dovedi benefică în activitatea practică a viitoarelor cadre medico-sanitare.

Notă importantă. Codificarea ATC, amănuntele din tabele, unele doze şi ritmuri de administrare, precum şi numeroasele denumiri şi sinonime ale medicamentelor NU trebuie memorizate, ci numai consultate, ele servind pentru exemplificarea şi detalierea noţiunilor din text. La fel, porţiunile din lucrare scrise cu corp de literă mai mic sunt destinate numai informaţiilor suplimentare, necesare unei înţelegeri mai bune a datelor de specialitate.

CUPRINS

Abrevieri și simboluri folosite în lucrare 15

SECȚIUNEA I. GHID DE FARMACOLOGIE GENERALĂ 21

1. Noțiuni introductive 21
1.1. Domeniul și principalele ramuri ale farmacologiei 21
1.2. Clasificarea ATC 23
1.3. Preparate și forme farmaceutice *(în atenția asistenților de farmacie)* .. 24
1.4. Măsuri și echivalențe folosite pentru medicamente 30
1.5. Farmacologia alopată și farmacologia homeopată 31
1.6. Prescripția medicală *(în atenția asistenților de farmacie)* 31
1.7. Nomenclatura medicamentelor 33
1.8. Grupe importante de substanțe întâlnite în farmacoterapie și în toxicologie 33
2. Farmacocinetică generală 37
2.1. Căile de administrare și absorbția medicamentelor 37
2.2. Distribuția și cinetica medicamentelor în organism 40
2.3. Metabolizarea și epurarea medicamentelor 41
2.4. Timpul de înjumătățire 43
2.5. Dozarea medicamentelor 44
3. Ghid de administrare a medicamentelor *(în atenția asistenților medicali)* 46
3.1. Reguli generale 46
3.2. Administrarea medicamentelor de uz sistemic 47
3.3. Administrarea medicamentelor de uz topic (local) 60
3.4. Administrarea tratamentului în unitățile spitalicești 63
4. Farmacologie moleculară și farmacodinamie 65
4.1. Farmacoreceptorii 65
4.2. Autacoizii 68
4.3. Transferul prin membrane 72

4.4. Neurotransmiţătorii (mediatorii chimici) 73
5. Medicaţia sistemului nervos vegetativ (SNV) 76
5.1. Sistemul nervos simpatic (ortosimpatic) – domeniul adrenergic 76
5.2. Sistemul parasimpatic – domeniul colinergic 86
5.3. Substanţele ganglionare 87

SECŢIUNEA A II-A. GHID DE FARMACOTERAPIE 91

6. Medicaţia aparatului digestiv 91
6.1. Medicaţia antiacidă şi antiulceroasă 92
6.2. Antispastice şi alte produse folosite în tulburări funcţionale gastrointestinale [A 03] 95
6.3. Antivomitive (antiemetice) [A 04] 97
6.4. Laxative [A 06] 97
6.5. Antidiareice [A 07] 99
6.6. Antiinflamatoare intestinale [A 07 E] 101
6.7. Preparate cu enzime digestive [A 09] 101
6.8. Medicamente pentru afecţiuni hepatobiliare [A 05] 102
7. Medicamente pentru boli de nutriţie si metabolism 104
7.1. Medicamente antiobezitate [A 08] 104
7.2. Medicamente antidiabetice [A 10] 105
7.3. Medicaţia hipolipemiantă [C 10] 112
7.4. Vitamine [A 11] 113
7.5. Substanţe minerale [A 12] 119
7.6. Produse pentru nutriţia clinică enterală 125
7.7. Soluţii şi emulsii pentru nutriţia (alimentaţia) parenterală endovenoasă [B 05 BA] 126
7.8. Antioxidanţi şi suplimente alimentare 129
8. Medicaţia sângelui 131
8.1. Produse antianemice 132
8.2. Medicaţia antihemoragică [B 02 B] 134
8.3. Antitrombotice [B 01] 137
8.4. Produse şi derivate de sânge [B 05 AN] 141
8.5. Soluţii macromoleculare substituente de plasmă („plasma expander") [B 05 AA] 142
9. Medicaţia aparatului cardiovascular 144
9.1. Cardiotonice digitalice (glicozizi cardiotonici) [C 01 A] 145
9.2. Stimulente cardiace: agenţi adrenergici şi dopaminergici 147
9.3. Medicamente antiaritmice [C 01 B] 148

9.4. Vasodilatatoare coronariene [C 01 D] 153
9.5. Medicatia antihipertensivă [C 02] 156
Clasificarea medicamentelor antihipertensive după mecanismul de acţiune 157
10. Medicaţia dermatologică 162
Formele farmaceutice ale medicamentelor de uz topic în dermatologie (*în atenţia asistenţilor de farmacie*) 162
10.1. Medicamente antiinfecţioase de uz dermatologic (aplicaţii locale) [D 01 şi D 06] 165
10.2. Corticosteroizi de uz topic (local) [D 07] 165
10.3. Antiseptice şi dezinfectante pentru piele [D 08] 165
10.4. Preparate pentru răni si ulcere ale pielii [D 03] 166
11. Medicaţia aparatului urinar 167
11.1. Diuretice [C 03] 167
11.2. Antispastice urinare [G 04 BD] 169
11.3. Antilitiazice urinare [G 04 BC şi G 04 BX] 170
12. Medicaţia aparatului genital feminin (*în atenţia moaşelor*) 171
12.1. Medicaţia antiinfecţioasă de uz local ginecologic [G 01 A] 171
12.2. Agenţi ocitocici şi agenţi tocolitici 173
13. Hormonii sexuali şi medicaţia contraceptivă 175
13.1. Hormonii sexuali masculini (androgeni) [G 03 B] 175
13.2. Medicamente indicate în hipertrofia benignă de prostată [G 04C] 176
13.3. Hormonii sexuali feminini (*în atenţia moaşelor*) 177
13.4. Contraceptive hormonale sistemice [G 03 A] 180
14. Hormoni pentru administrare sistemică 184
14.1. Hormonii hipofizari şi hipotalamici [H 01] 186
14.2. Corticosteroizi de uz sistemic [H 02] 190
14.3. Hormonii tiroidieni [H 03 AA] 195
14.4. Antihormonii tiroidieni [H 03 B] 196
14.5. Hormonii paratiroidieni [H 05 A] 196
14.6. Antihormonii paratiroidieni [H 05 BA] 196
14.7. Hormonii pancreatici [H 04] 197
15. Produse antiinfecţioase de uz sistemic 198
15.1. Agenţii antimicrobieni (antibiotice şi chimioterapice) 198
15.2. Tuberculostatice [J 04 A] 220
15.3. Antifungice (antimicotice) 220

15.4. Antivirotice de uz sistemic [J 05] 222
Ghid de pregătire, păstrare și administrare a unor produse antiinfecțioase injectabile *(în atenția asistenților medicali)* 225
16. Produse biologice folosite pentru imunizare 236
16.1. Imunoglobuline umane [J 06 BA] 236
16.2. Vaccinuri [J 07] 238
17. Antineoplazice (medicamente anticanceroase) 246
17.1. Citostatice (substanțe citotoxice) [L 01] 248
Mecanismele generale de acțiune ale citostaticelor 248
Principalele citostatice – caracteristici, farmacoterapie, farmacotoxicologie 250
17.2. Ghid de pregătire, păstrare și administrare a unor citostatice injectabile (*în atenția asistenților medicali*) 258
17.3. Măsuri de precauție în cursul curelor de chimioterapie citostatică (*în atenția asistenților medicali*) 264
18. Imunomodulatoare 266
18.1. Agenți imunostimulatori [L 03] 266
18.2. Imunosupresive [L 04] 268
19. Medicația aparatului locomotor 270
19.1. Medicația antireumatismală 271
19.2. Substanțe miorelaxante periferice (curarizante de sinteză) [M 03 A] 275
19.3. Medicația osteoporozei și a altor afecțiuni osoase decalcifiante [M 05] 276
20. Anestezice și analgezice 278
20.1. Anestezice generale [N 01 A] 278
20.2. Anestezice locale [N 01 B] 280
20.3. Analgezice opioide [N 02 A] 280
20.4. Analgezice-antipiretice [N 02 B] 282
20.5. Produse împotriva migrenei [N 02 C] 285
21. Medicația unor boli neurologice 286
21.1. Medicația antiepileptică [N 03] 286
Reguli și măsuri de precauție în cursul tratamentului antiepileptic (*în atenția asistenților medicali*) 291
21.2. Medicația antiparkinsoniană [N 04] 292
21.3. Medicația antivertigo [N 07 C] 293
22. Medicația psihotropă 294
22.1. Medicamente psiholeptice [N 05] 294
22.2. Medicamente psihoanaleptice [N 06] 300

23. Substanţe antiparazitare şi insecticide 304
23.1. Protozoocide [P 01] 304
23.2. Antihelmintice [P 02] 305
23.3. Ectoparaziticide [P 03] 308
24. Medicaţia aparatului respirator 309
24.1. Expectorante [R 05 CA] 310
24.2. Mucolitice [R 05 CB] 310
24.3. Antitusive [R 05 D] 310
24.4. Medicaţia antiastmatică 311
25. Medicaţia antialergică 317
25.1. Alergenii 318
25.2. Antihistaminice de uz sistemic [R 06] 321
26. Medicaţia organelor senzitive 324
26.1. Medicaţia oftalmologică [S 01] 324
26.2. Medicaţia otologică [S 02] 326
27. Dezinfectante şi antiseptice 327
27.1. Dezinfectanţi de uz local şi tehnici 328
27.2. Detergenţi-antiseptici 330
28. Particularităţi ale acţiunii medicamentelor la diferite vârste 332
28.1. Medicaţia la copii 332
28.2. Medicaţia la vârstnici 334
Medicamente utilizate în mod curent în gerontologie şi geriatrie .. 336

SECŢIUNEA A III-A. GHID DE FARMACOTOXICOLOGIE 339

29. Efecte ale medicamentelor în cursul sarcinii şi alăptării (*în atenţia moaşelor*) 339
29.1. Factorii de risc ai medicamentelor în cursul sarcinii 339
29.2. Vaccinările în cursul sarcinii 343
29.3. Medicamentele în perioada de alăptare 343
30. Reacţii adverse (efecte secundare) ale medicamentelor (*în atenţia asistenţilor medicali*) 344
30.1. Reacţii adverse prin idiosincrazie 346
30.2. Reacţii adverse prin efecte toxice 346
30.3. Reacţii adverse prin mecanism alergic 354
31. Interacţiuni şi incompatibilităţi medicamentoase 357
31.1. Medicamente a căror asociere este contraindicată 357
31.2. Medicamente care prin asociere suferă modificări ale acţiunii 359

32. Intoxicații acute **362**
32.1. Intoxicații cu diferite substanțe (inclusiv medicamente) 363
32.2. Antidoturi 369
32.3. Ghid de tratament al intoxicațiilor acute prin ingerare în general (*în atenția asistenților medicali*) 374
33. Droguri, stupefiante, narcotice **376**
33.1. Toxicomaniile 376
33.2. Droguri cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central 377
33.3. Droguri cu acțiune stimulentă asupra sistemului nervos central 381
33.4. Droguri halucinogene 384
33.5. Diferite alte droguri 384

Bibliografie 387

ABREVIERI ŞI SIMBOLURI FOLOSITE ÎN LUCRARE

ADH (*Antidiuretic Hormone – lb. engl.*) = hormon antidiuretic – hormon secretat de hipotalamus şi stocat în glanda hipofiză posterioară, de unde este eliberat printr-un mecanism de feedback. Are acţiune antidiuretică, crescând retroabsorbţia apei în tubii contorţi distali şi tubii colectori din rinichi.

ADN = acid de(s)oxiribonucleic (*DNA – lb. engl.*) = acid nucleic cu moleculă gigantă, de formă bicatenară (două lanţuri lungi) şi helicoidală (spiralată), compusă din numeroase unităţi de nucleotide. Acestea sunt alcătuite fiecare din baze purinice (adenina şi guanina), baze pirimidinice (citozină şi timină), o pentoză [de(s)oxiriboza] şi acid fosforic. ADN-ul este materialul din care se formează cromozomii, purtătorii genelor care imprimă caracterele ereditare ale organismelor.

AINS = antiinflamatoare nesteroidiene. Din această clasă de medicamente face parte majoritatea medicamentelor antireumatice care nu aparţin corticosteroizilor: acid acetilsalicilic, diclofenac, indometacin, ibuprofen etc.

Al = aluminiu – element chimic metalic, întâlnit sub formă de săruri în numeroase medicamente antiulceroase.

ALT = alanin-aminotransferază – test enzimatic de laborator pentru funcţia hepatică. În hepatitele acute are valori mult crescute (în trecut era denumită TGP sau GPT).

ARN = acid ribonucleic (*RNA – lb. engl.*) – acid nucleic cu moleculă gigantă monocatenară, având componente asemănătoare cu ADN, dar care conţine riboză în locul de(s)oxiribozei şi uracil în loc de timină. ARN-ul dirijează formarea proteinelor din celule, după programul înscris în codul genetic.

AST = aspartat-aminotransferază – test enzimatic de laborator pentru funcţia hepatică. În hepatite are valori mult crescute (în trecut era denumit TGO sau GOT).

ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical – lb. engl.*) – clasificarea medicamentelor după criteriile (în ordine succesivă) anatomic, terapeutic şi chimic

A-V = atrioventricular.

Ca = calciu – metal alcalino-teros, utilizat sub formă de săruri pentru calciterapie şi în diverse medicamente.

$CaCl_2$ = clorură de calciu.

caps. = capsule – preparate farmaceutice orale în care medicamentul (sub formă de pulbere, substanţă semisolidă sau lichidă) se află închis într-un înveliş solubil din gelatină sau amidon.

Cl = clor – element chimic cu caracter nemetalic, intrând în compoziţia diferitelor soluţii: în soluţia de clorură de sodiu 0,9% („ser fiziologic"), în soluţia de clorură de sodiu 5,85% (soluţie molară, hipertonă), în soluţia de clorură de potasiu 7,45% (soluţie molară, hipertonă), în soluţia Ringer, în săruri pentru rehidratare orală (*ORS = Oral Rehydration Salts – lb. engl.*).

CMV = citomegalovirus – virusul care produce citomegalia, afecţiune cu risc la nou-născuţi şi la persoane imunodeprimate.

Co = cobalt – element metalic intrând în compoziţia vitaminei B_{12}.

compr. = comprimate,- preparate farmaceutice solide în formă de discuri mici.

CT (*Computed Tomography – lb. engl.*) = tomografie axială computerizată, examen imagistic radiologic de profunzime, care poate fi efectuat simplu sau cu un mediu de contrast.

ctrind = contraindicat (un medicament sau o manevră medicală); contraindicaţii.

D.C.I. = denumirea comună internaţională (a unui medicament).

dl = decilitru = 100 ml.

EBV = virusul Epstein-Barr; este virusul care produce mononucleoza infecţioasă şi unele tipuri de tumori maligne.

ECA = enzima de conversie a angiotensinei (*ACE = Angiotensin Conversion Enzyme – lb. engl.*); ea transformă angiotensina I în angiotensina II, având un rol important în producerea HTA.

ECG = electrocardiogramă.

eff. = efervescent – preparat care, dizolvat în apă, degajează un gaz (de obicei CO_2 provenit din bicarbonatul de Na).

ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay – lb. engl.*) = testul de imunoadsorbţie a enzimelor linkate – probă de laborator prin care se pun în evidenţă anticorpii unor agenţi infecţioşi (printre care şi HIV), folosindu-se enzime specifice marcate. Acestea acţionează asupra unui imunoreactant şi – în caz de prezenţă a anticorpilor cercetaţi – determină schimbarea de culoare a mediului în care se desfăşoară reacţia.

ext. = uz extern.

extr. = extract – preparat farmaceutic rezultat prin concentrarea în grade diferite a soluţiilor extractive obţinute din produse vegetale sau animale. Există extracte fluide (de consistenţă lichidă), extracte moi (de consistenţa mierii, con-

ţinând 20% apă) şi extracte uscate (de consistenţă solidă şi pulverizabile, conţinând apă numai 5-6%).

F = fluor – element nemetalic din grupa halogenilor, indicat (sub formă de florură de sodiu) pentru consolidarea smaltului dentar, precum şi în osteoporoză şi osteoliză.

FAS = fosfataza alcalină serică – test enzimatic de laborator. Are valori crescute în rahitismul carenţial, în procesele de osteoliză şi în obstrucţia căilor biliare.

Fe = fier – element metalic, care intră în compoziţia a numeroase produse antianemice, precum şi în compoziţia hemoglobinei (metaloproteina care conferă hematiilor culoarea roşie).

FSH (*Follicle Stimulating Hormone – lb. engl.*) = hormonul gonadotrop foliculo-stimulent, secretat de hipofiza anterioară şi care la femeie determină formarea şi dezvoltarea foliculilor ovarieni.

GGT = gamma-glutamiltranspeptidază – test enzimatic de laborator pentru funcţia hepatică. În hepatite are valori crescute.

HTA = hipertensiune arterială.

IACRS = infecţii acute ale căilor respiratorii superioare, în care sunt incluse: rinofaringita acută, laringitele, faringotraheita, traheobronşita. (***Atenţie,*** NU aparţin acestei categorii: amigdalitele, astmul bronşic, bronşita cronică, bronşiectazia, bronşiolita, pneumoniile).

I = iod – element chimic nemetalic, care intră în compoziţia hormonilor tiroidieni, a unor antiseptice (betadina) şi a unor medii de contrast radiologice.

Ig = imunoglobuline (din aceste macromolecule proteice sunt structuraţi anticorpii specifici). În plasmă există imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina E (IgE), imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina M (IgM).

i.m. = injecţii intramusculare; reprezintă singura cale injectabilă permisă pentru soluţiile uleioase.

IMAO = inhibitorii monoaminooxidazei, o enzimă care inactivează unii neurotransmiţători şi anume: adrenalina, noradrenalina, dopamina şi serotonina. Prin efectul de blocare a enzimei, aceşti inhibitori permit normalizarea activităţii neurotransmiţătorilor enumeraţi. IMAO sunt folosiţi în boala Parkinson şi ca antidepresivi.

ind. = indicat, indicaţii.

inj. = produs injectabil.

int. = uz intern prin administrare pe cale orală.

i.t. (*intrathecal – lb. engl.*) = administrare intrarahidiană a unui medicament (***Atenţie,*** sunt foarte puţine substanţe permise pe această cale!)

ITU = infecţii ale tractului urinar, care includ: pielonefrita, pielocistita şi cistita.

i.v. = injecţii intravenoase.

K = kaliu (potasiu) – element chimic din grupa metalelor alcaline, intrând (sub formă de săruri) în compoziţia sărurilor pentru rehidratare orală, a soluţiei molare de clorură de potasiu (74,5%), a soluţiei Ringer, a Aspacardinului, a sării fără sodiu etc.

KCl = clorură de potasiu.

lb. engl. = în limba engleză.

LCR = lichid cefalorahidian – lichid clar care se află în canalul rahidian şi în jurul emisferelor cerebrale (în spaţiul dintre foiţele meningelui), precum şi în ventriculii cerebrali.

LDH = lactat-dehidrogenază – test enzimatic de laborator, cu valori crescute în hepatite şi în unele boli maligne (canceroase).

LES = lupus eritematos sistemic (sau lupus eritematos diseminat) – boală de colagen cu multiple localizări şi manifestări clinice: cutanate, articulare, renale etc.

LH (*Luteinizing hormone – lb. engl.*) = hormonul gonadotrop luteinizant, secretat de hipofiza anterioară şi care la femeie determină formarea corpului galben ovarian şi a corpului galben de sarcină.

Li = litiu- element chimic din grupa metalelor alcaline, utilizat în psihiatrie sub formă de carbonat de Li ca antipsihotic.

mcg = μg = micrograme = 10^{-6}g (a milioana parte dintr-un gram).

mEq = miliechivalent – cantitatea dintr-o substanţă reprezentând concentraţia ei ionică într-o soluţie. Se calculează după formula: *mEq/l = mg/litru x valenţa ionului / masa atomică (sau masa moleculară) a ionului respectiv.*

Mg = magneziu – metal alcalino-teros, intrând în compoziţia a numeroase produse antiulceroase şi în unele revigorante.

mmol = milimol – unitatea chimică de masă atomică (sau moleculară) folosită în biologie (inclusiv pentru cantităţile din soluţii). În soluţii se calculează după formula: *mmol/l = mg/litru / masa atomică (sau masa moleculară) a substanţei respective.*

Mn = mangan – element chimic cu caracter metalic, având în organism rol de oligoelement care intervine în activarea unor enzime şi în metabolismul glucidic.

Mo = molibden – element chimic cu caracter metalic, având în organism rol de oligoelement care intră în compoziţia unor enzime.

Na = natriu (sodiu) – element chimic din grupa metalelor alcaline, intrând (sub formă de săruri) în compoziţia plasmei şi în numeroase soluţii utilizate în terapeutică: soluţie de clorură de Na 0,9% („ser fiziologic"), soluţie Ringer, săruri pentru rehidratare orală etc.

Na Cl = clorură de sodiu.

NN = nou-născut – sugarul în primele 28 de zile de viaţă.

OTC (*Over the Counter – lb. engl.*) = medicament sau prescripţie medicală care se poate elibera din farmacie fără a necesita reţetă.

P = fosfor – element chimic nemetalic, intrând în compoziția oaselor, a dinților și a unor preparate farmaceutice revigorante.

PEV = perfuzie endovenoasă (intravenoasă).

p.o. = per os – administrare pe cale orală.

PPC = plasmă proaspătă congelată (prin congelare păstrează factorii de coagulare nealterați, la fel ca în plasma nativă). Se administrează în PEV numai după decongelare și încălzire la temperatura corpului. Odată dezgheţată, NU mai poate fi recongelată.

p.r. = pro recto – administrare pe cale rectală (supozitoare, clisme cu medicament).

RAA = reumatism articular acut.

RMN = rezonanță magnetică nucleară – examen imagistic de profunzime. Poate fi efectuat simplu (examen nativ) sau cu mediu de contrast radiologic.

s.c. = injecții subcutante.

Se = seleniu – element chimic semimetalic, intrând în compoziția unor preparate revigorante.

SF = ser fiziologic – soluție izotonă 0,9% de clorură de sodiu.

SG = soluție de glucoză (= soluție de dextroză).

sicc. (*siccus, sicca, siccum – lb. latină*) = uscat.

s.l. = administrare sublinguală.

SNC = sistemul nervos central.

SNV = sistemul nervos vegetativ.

sol. = soluție.

supoz. = supozitoare.

TA = tensiune arterială.

tabl. = tablete – forme farmaceutice solide în formă de discuri mici.

TPSV = tahicardie paroxistică supraventriculară.

u.i. = unități internaționale. Sunt folosite la dozarea unor vitamine, hormoni, antibiotice, citostatice etc.

WPW = sindrom Wolff-Parkinson-White (tulburare congenitală a ritmului cardiac însoțită de modificări caracteristice ale ECG).

Zn = zinc – element metalic, intrând în compoziția unor preparate revigorante.

® sau ™ (*Registered Mark sau Trade Mark – lb. engl.*) = marcă înregistrată comercială (denumire comercială oficială și aprobată) a unui medicament scos pe piață.

[ ] = paranteze drepte, utilizate pentru a preciza codul ATC, pentru explicații suplimentare sau pentru trimiterea la un anumit tabel sau capitol. De exemplu, **20.3. ANALGEZICE OPIOIDE** [N02 A] sau [→ Tabelul 5.1].

→ = vezi, consultă.

SECȚIUNEA I

GHID DE FARMACOLOGIE GENERALĂ

1. NOȚIUNI INTRODUCTIVE

DEFINIȚII ȘI EXPLICAȚII

Medicație sistemică = medicație care acționează la distanță asupra unui anumit organ sau sistem sau asupra întregului organism (folosește calea orală, supozitoarele, calea injectabilă s.c., i.m., i.v.). Noțiunea opusă este *medicația topică*, cea care acționează local.

Preparate galenice = preparate farmaceutice standard obținute din plante sau substanțe minerale și care se pot utiliza ca atare (o singură substanță activă) sau în diferite combinații cu alte medicamente. Se prezintă ca pulberi, granule, comprimate, pilule; extracte solide, moi sau fluide; unguente, creme, suspensii; soluții apoase, hidroalcoolice sau glicerinate; siropuri, poțiuni, macerații, tincturi, uleiuri, rezine, mucilagii.

Actualmente sunt tot mai rar utilizate, lăsând locul preparatelor industriale (oficinale).

Topice = substanțe medicamentoase care se administrează și acționează strict local.

1.1. DOMENIUL ȘI PRINCIPALELE RAMURI ALE FARMACOLOGIEI

Farmacologia este știința care se ocupă cu originea medicamentelor, natura lor, structura chimică, transformările suferite în organism, mecanismele de acțiune, efectele benefice și nocive, precum și modul de utilizare a lor în activitatea practică. Ea cuprinde mai multe ramuri care studiază aceste diferite aspecte, enumerate mai jos.

Farmacocinetica se ocupă cu mişcarea (cinetica) medicamentelor în organism, adică absorbţia, transportul, trecerea prin membrane, distribuirea în diferitele ţesuturi şi organe, viteza de acţiune, biotransformările (metabolizarea şi degradarea), precum şi eliminarea medicamentelor (căile şi viteza de eliminare).

Farmacodinamia studiază acţiunea medicamentelor asupra diferitelor ţesuturi şi organe şi interacţiunea lor cu receptorii specifici; determină experimental locul şi mecanismele care stau la baza acestor acţiuni; studiază efectele produse de medicamente în organism.

Farmacoepidemiologia are drept obiect asociaţiile de medicamente interzise, contraindicaţiile medicamentelor, precum şi categoriile de bolnavi care nu pot fi tratate cu anumiţi agenţi terapeutici.

Farmacogenetica se ocupă de relaţiile dintre factorii genetici şi răspunsul (reacţiile) la diferitele medicamente.

Farmacognozia studiază originea, proprietăţile fizice şi chimice şi prepararea medicamentelor de origine vegetală, animală sau minerală. Este o ramură deosebit de importantă pentru industria farmaceutică.

Farmacografia (receptura) precizează formele de prezentare a medicamentelor, stabileşte regulile şi modalităţile de prescriere a lor.

Farmacologia moleculară se ocupă de mecanismele intime, de mare fineţe, prin care acţionează agenţii terapeutici şi anume la nivel de organite celulare, receptori şi canale membranare, sinapse, enzime, sisteme mesagere secundare, faze ale diferitelor metabolisme etc.

Farmacoterapia are drept obiect folosirea medicamentelor în practică, la patul bolnavului; stabileşte regulile, dozele şi etapele recomandării terapeutice în funcţie de datele despre afecţiunea bolnavului.

Farmacotoxicologia se ocupă de reacţiile adverse (efectele secundare nedorite) ale medicamentelor, precum şi de intoxicaţiile medicamentoase datorită intoleranţei individuale sau supradozării.

Farmacovigilenţa (termen vechi, mai puţin utilizat) este domeniul şi activitatea prin care reacţiile adverse şi efectele toxice ale medicamentelor sunt studiate şi făcute cunoscute, împreună cu mijloacele de prevenire şi de tratare a lor.

Biofarmaceutica (lb. engl. – *biopharmaceutics*) se ocupă de relaţiile dintre proprietăţile fizico-chimice ale medicamentelor şi activitatea lor biologică. Trebuie subliniat că formele cristalizate sau amorfe, mărimea particulelor, natura excipientului şi metodele de fabricare influenţează absorbţia, biodisponibilitatea şi chiar metabolizarea substanţelor în organism.

Psihofarmacologia are ca domeniu studiul agenţilor terapeutici folosiţi în bolile şi tulburările psihice (medicamentele psihotrope).

Toxicologia = ştiinţa care studiază substanţele otrăvitoare, simptomatologia diferitelor intoxicaţii şi mijloacele de combatere a lor (inclusiv antidoturile). Are legături cu medicina legală şi criminalistica.

1.2. CLASIFICAREA ATC
(Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System)

Este o clasificare multinivel a medicamentelor, care permite situarea într-o categorie a oricărui produs utilizat în scop terapeutic sau diagnostic, folosind cele trei criterii menționate la denumire (anatomico-terapeutică-chimică). Clasificarea utilizează un sistem de exprimare codificat, stabilit convențional și admis de forurile internaționale de specialitate.

NIVELUL I arată grupa anatomică (aparatul sau sistemul căruia i se adresează) și este exprimat printr-o inițială, după cum urmează:

A (inițiala provine de la *Alimentary tract and metabolism)* – cuprinde medicamentele pentru toate segmentele și organele aparatului digestiv, precum și pe cele care se adresează bolilor și tulburărilor metabolice și de nutriție. Aici sunt incluse toate tipurile de insuline și vitaminele.

B (de la *Blood and blood forming organs)* – include medicamente utilizate în bolile sângelui și organelor hematopoietice, exceptând citostaticele utilizate în hemopatiile maligne [→ **L**].

C (de la *Cardiovascular system*) – cuprinde medicația adresată inimii și circulației periferice.

D (de la *Dermatologicals)* – conține medicația bolilor de piele, inclusiv antibiotice, antivirotice și antimicotice de uz local.

G (de la *Genito-urinary system and sex hormones)* – cuprinde medicamente pentru afecțiunile aparatului urinar, ale aparatului genital masculin și feminin (inclusiv cele pentru tratamente antiinfecțioase locale), precum și hormonii sexuali pentru ambele sexe. NU conține medicamente folosite în tratamentul sistemic al bolilor cu transmitere sexuală (bolile venerice).

H *(Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins)* – se ocupă de preparatele hormonale, exceptând hormonii sexuali [→**G**] și insulina [→ **A**].

J *(Anti-infectives for systemic use)* – cuprinde chimioterapice, antibiotice, antivirotice, antimicotice, tuberculostatice, toate însă în formele de administrare sistemică. Cele de uz local → la **A, D** și **G**.

L *(Antineoplastic and immunomodulating agents)* – include citostaticele și imunosupresivele.

M *(de la Musculo-skeletal system)* – conține medicamentele antireumatice, ale celorlalte boli osteoarticulare și ale bolilor musculare.

N *(de la Nervous system)* – include toate medicamentele care se adresează sistemului nervos central, sistemului nervos periferic și sistemului nervos vegetativ.

P *(Antiparasitic products, insecticides and repellents)* – cuprinde substanțele antiparazitare, insecticide și respingătoare de insecte.

R (de la *Respiratory system)* – include medicația pentru toate segmentele aparatului respirator, exceptând antibioticele indicate în infecțiile organelor respiratorii [→ **J**]. Aici sunt incluse și antihistaminicele de uz sistemic.

S (de la *Sensory organs*) – cuprinde medicația adresată analizatorului vizual (preparate oftalmologice) și cea pentru analizatorul auditiv (produse otologice).

V (de la *Various*) – conține antidoturi, antigene și teste pentru boli alergice, produse dietetice, produse stomatologice, solvenți și agenți diluanți, medii (substanțe) de contrast pentru examenele imagistice [radiologie, CT, RMN, examene cu ultrasunete (ecografii), examene cu izotopi (scintigrafii)].

X – cuprinde produse apiterapice (pe bază de miere), fitoterapeutice (ceaiuri și alte produse vegetale) și preparate homeopate.

NIVELUL al II-lea al clasificării indică grupa terapeutică principală și constă în adăugarea a două cifre. Exemple:

A 05 – Terapie biliară și hepatică.
B 03 – Antianemice.
N 02 – Analgezice.

NIVELUL al III-lea al codului se bazează pe subgrupa terapeutico-farmacologică și se exprimă prin adăugarea unei litere. Exemple (în continuarea celor de mai sus):

A 05 A – Terapie biliară.
B 03 A – Preparate cu fier.
N 02 B – Analgezice-antipiretice.

NIVELUL al IV-lea indică subgrupa chimico-terapeutică-farmacologică și constă în adăugarea unei alte litere. Exemple (în continuarea celor de la nivelele precedente):

A 05 AA – Preparate cu acizi biliari.
B 03 AA – Preparate cu fier bivalent, orale.
N 02 BA – Derivați de acid salicilic.

NIVELUL al V-lea al codului se bazează pe subgrupa chimică a substanței și se exprimă prin încă două cifre anexate la sfârșit. Exemple (în aceeași succesiune):

A 05 AA 01 – Acid chenodesoxicolic.
B 03 AA 01 – Fumarat feros.
N 02 BA 01 – Acid acetilsalicilic.

1.3. PREPARATE ȘI FORME FARMACEUTICE

(în atenția asistenților de farmacie)

1.3.1. PENTRU ADMINISTRARE PE CALE ORALĂ

 # Preparate (forme) farmaceutice solide

~ Capsulă, în care medicamentul pulverulent sau lichid este conținut într-un mic înveliș solubil (uneori cu căpăcel), făcut din amidon, gelatină sau che-

ratină. **Capsulele enterosolubile (gastrorezistente)** sunt destinate a se dizolva numai în intestin, evitând astfel iritarea stomacului sau inactivarea medicamentului în stomac (de exemplu, Budesonid).

~ **Capsulă gelatinoasă:** capsulă moale, în care conținutul este uneori uleios, iar învelișul din gelatină.

~ **Comprimat,** în care substanța activă tasată împreună cu un liant se prezintă sub forma unui disc mic.

~ **Comprimat efervescent** și **tabletă efervescentă** sunt cele care se dizolvă perfect și rapid în apă, degajând mici bule de dioxid de carbon.

~ **Drajeu:** preparat solid cu o formă rotunjită și având un înveliș dur, făcut din zahăr. **Drajeurile enterosolubile** au acest înveliș rezistent la sucul gastric, fiind destinate a se dizolva numai în intestin.

~ **Extract moale:** preparat obținut prin concentrarea până la un anumit grad a unei soluții extractive dintr-un produs vegetal sau animal, având consistența mierii, cu un conținut mediu în apă de 20%.

~ **Extract solid** sau **extract uscat:** preparat rezultat din concentrarea unei soluții extractive obținut dintr-un produs vegetal sau animal și care este pulverizabil, având apă numai 5-6% (de exemplu, extract uscat de beladonă).

~ **Granule:** particule solide mici, rezultate prin sfărâmarea unei substanțe solide, având încorporat și zahăr în structura lor.

~ **Pulbere:** preparat farmaceutic solid, foarte fin divizat și cu aspect omogen, apărând în unele prescripții și rețete magistrale (de exemplu, pulbere de lactoză).

~ **Tabletă:** preparat care se prezintă sub forma unui disc mic solid conținând, pe lângă substanța activă, și o substanță inertă (în general, este sinonimă cu comprimatul).

 # Preparate farmaceutice lichide

~ **Decoct:** soluție extractivă, obținută prin fierberea unei substanțe medicamentoase în apă.

~ **Extract fluid:** preparat lichid obținut prin concentrarea unei soluții extractive dintr-un produs vegetal sau animal, în care în general 1 ml extract corespunde la 1 g substanță medicamentoasă (de exemplu, extract fluid de cola).

~ **Fiolă buvabilă:** care conține medicamentul în soluție sau suspensie, în fiole efilate la ambele capete. (de exemplu, **Sicovit D_2** – fiole buvabile a 600 000 u.i.; **Tot'hema®** – fiole buvabile conținând gluconat feros + gluconat de mangan + gluconat de cupru). ***Atenție,*** fiolele efilate (ascuțite) la ambele capete NU pot fi administrate injectabil, ci numai pe cale orală!

~ **Infuzie** (utilizată în special în farmacia naturistă): soluție extractivă apoasă obținută din produse vegetale menținute un anumit timp în contact cu apa la temperatură ridicată, aproape de fierbere.

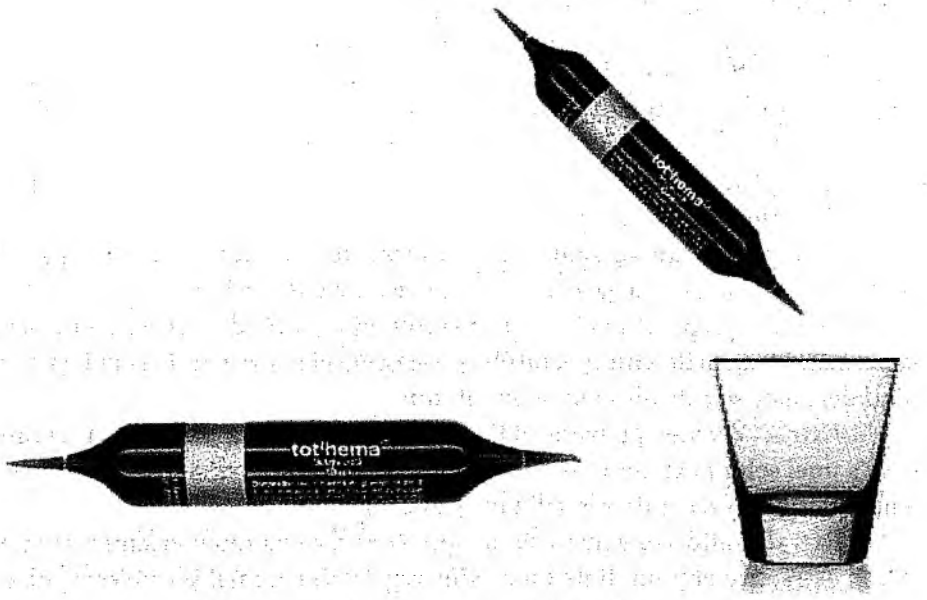

Fig. 1. Fiolele efilate (ascuțite) la ambele capete sunt destinate numai administrării pe cale orală.

~ **Macerație** (utilizată în special în farmacia naturistă): preparat obținut prin menținerea în apă rece a unei substanțe vegetale sau animale, în scopul extragerii principiilor active.

~ **Poțiune**: formă medicamentoasă lichidă, care constă în medicamentul activ dizolvat sau dispersat în apă, cu adaosul unui corectiv, de obicei sirop 20%.

~ **Sirop**: formă lichidă densă care, alături de medicamente, are și zahăr în compoziție.

~ **Soluție de uz intern (buvabilă)**, în care substanța activă este perfect dizolvată în apă, rezultând un lichid clar. Există soluții care se prepară doar în momentul începerii tratamentului prin dizolvarea medicamentului (livrat sub formă de pulbere) în cantitatea de apă (eventual fiartă și răcită) precizată în instrucțiuni.

~ **Suspensie**, în care medicamentul este dispersat sub formă de particule foarte fine în toată masa lichidului (care este tulbure) și în repaus se depune pe fundul recipientului. Se recomandă agitarea flaconului înainte de administrare. Există suspensii care se prepară doar în momentul începerii tratamentului prin resuspendarea medicamentului (livrat sub formă de pulbere) într-o anumită cantitate de apă.

~ **Tinctură**: medicament obținut prin dizolvarea în alcool a substanțelor active dintr-o plantă sau un produs chimic (de exemplu, tinctură de beladonă, tinctură de valeriană).

~ **Ulei:** preparat care conține grăsimi în forma lichidă și substanțe liposolubile (de exemplu, ulei de pește cu vitamina D, ulei de ricin).

1.3.2. PENTRU ADMINISTRARE PE CALE RECTALĂ se folosesc:

~ **Clisme cu soluții** sau **cu suspensii** (de exemplu, **Diazepam-Desitin** – tuburi cu soluție rectală).

~ **Supozitoare,** care au medicamentul încorporat în unt de cacao, fuzibil la temperatura corpului (de exemplu, **Paracetamol** supozitoare, **Indometacin** supozitoare).

1.3.3. PENTRU ADMINISTRARE INJECTABILĂ (calea parenterală) se folosesc:

~ **Soluții apoase sterile în fiole injectabile:** în funcție de substanța activă conținută, unele se administrează s.c., altele i.m., altele i.v., altele pe toate aceste căi (de exemplu, insulina cu acțiune rapidă). De notat că, în prezent, nu mai sunt necesare vechile pile utilizate la tăierea gâtului fiolelor, deoarece acestea sunt autocasabile. Această calitate este semnalată printr-un cerculeț la gâtul fiolei (acolo unde ea se rupe), iar pe capul unor fiole este desenat un punct de 2-3 mm diametru, locul unde trebuie aplicat policele în momentul ruperii fiolei.

Fig. 2. Flacon bicompartimentat. În compartimentul superior în formă de ampulă se află solventul lichid. El este separat printr-un dop etanș și steril de compartimentul inferior care conține medicamentul sub formă de pulbere solubilă. Prin apăsare pe capsula flaconului, lichidul împinge dopul steril în jos și se scurge în compartimentul inferior, dizolvând pulberea.

~ **Soluții uleioase sterile în fiole injectabile:** sunt permise numai i.m. (de exemplu, **Fenobarbital** fiole).

~ **Soluții sterile perfuzabile i.v. în saci de PVC sau în flacoane de sticlă:** sunt soluții apoase izotone sau hipertone (***Atenție,*** soluțiile hipertone trebuie diluate înainte de administrare) de electroliți, de glucoză, de aminoacizi, de albumină umană.

~ **Flacoane cu pulbere dizolvabilă**, la care dizolvarea se face extemporaneu (= în momentul utilizării). Valabilitatea soluției devine limitată din momentul formării ei și condițiile de păstrare diferă, fiind precizate în prospectul medicamentului.

~ **Pen-uri cu soluții apoase sterile.** Sunt dispozitive în formă de stilou cu ac la vârf, unde cantitatea necesară pentru o injecție se stabilește manevrând o rotiță; această cantitate apare afișată la o mică fereastră; injectarea ei se produce prin apăsarea unui buton (de exemplu, insulinele premixate).

1.3.4. PENTRU ADMINISTRARE TOPICĂ (uz extern) ÎN AFECȚIUNI CUTANATE există următoarele preparate:

~ **Cremă:** preparat semisolid, conținând grăsime peste 10%, obținut prin emulsionarea unor grăsimi, ceruri, gume etc. cu apă, uleiuri eterice sau diferite ingrediente, utilizat în cosmetică și medicină pentru uns pielea sau unele mucoase (de exemplu, **Clotrimazol®** cremă 1%).

~ **Emulsie:** preparat lichid în care există o fază apoasă amestecată cu o fază uleioasă.

~ **Gel:** preparat semiconsistent pe bază de sisteme coloidale uniform dispersate, având o oarecare elasticitate. Se obține prin precipitare, pornind de la o soluție de coloid liofil (de exemplu, **Nurofen Gel®**).

~ **Liniment:** preparat galenic lichid sau semisolid cu aspect limpede sau lăptos, folosit pentru fricțiuni sau diferite aplicații locale (de exemplu, liniment oleocalcar).

~ **Pastă:** formă de unguent care conține excipient gras și pudre în proporții variabile (în general, egale sau cel puțin 25% pudră).

~ **Pulbere, pudră:** preparat solid, fin divizat, cu aspect omogen (de exemplu, pudră de talc).

~ **Suspensii** cu diferite medicamente în particule foarte fine (pulverulente).

~ **Unguent:** preparat farmaceutic semisolid, în care substanța activă este încorporată într-un excipient care se înmoaie la temperatura corpului (vaselină, lanolină, glicerină sau diferite amestecuri de grăsimi). Există unguente hidrofile (care conțin și apă) și unguente hidrofobe (nu primesc apă).

1.3.5. PENTRU INHALARE ÎN SCOP TERAPEUTIC LOCAL SAU SISTEMIC se folosesc:

~ **Dozatoare manuale presurizate** *(spray, MDI = metered dose inhaler)* în astmul bronşic, conţinând bronhodilatatoare (beta-2 adrenergice selective: Salbutamol, terbutalină) sau corticosteroizi inhalatori (beclometazon dipropionat).

~ **Soluţii pentru aerosoli** (de exemplu, **Pulmozyme®** – fiole cu soluţie inhalatorie, *ind.* în mucoviscidoză).

~ **Butelii cu oxigen.**

~ **Butelii cu diferite gaze sub presiune:** anestezicele generale inhalatorii (de exemplu, **Narcotan®**).

1.3.6. PENTRU ADMINISTRARE TOPICĂ (uz local) INTRANAZAL se folosesc:

~ **Aerosoli nazali:** se livrează în flacoane presurizate (de exemplu, **Olynth®** spray nazal).

~ **Geluri nazale:** sunt sisteme coloidale semiconsistente, dar foarte moi şi în care faza dispersată reprezintă substanţa activă.

~ **Soluţii nazale de uz extern:** se fac instilaţii nazale (picături) cu pipeta (de exemplu, **Rinofug®**).

1.3.7. PENTRU ADMINISTRARE TOPICĂ AURICULARĂ (uz local) se folosesc:

~ **Soluţii otice cu decongestionante, analgezice, antiseptice sau antibiotice:** (de exemplu, **Otalgin®**; soluţie otică conţinând fenazonă şi lidocaină).

1.3.8. PENTRU ADMINISTRARE LOCALĂ OCULARĂ se folosesc:

~ **Soluţii oftalmice sterile (coliruri)** pentru instilaţii oculare (de exemplu, **Uniflox®**, conţinând ofloxacină).

~ **Unguente oftalmice,** care sunt de regulă în concentraţii mai mici decât cele cutanate (de exemplu, **Zovirax®**, unguent oftalmic, conţinând acyclovir).

1.3.9. PENTRU ADMINISTRARE LOCALĂ INTRAVAGINALĂ se folosesc:

~ **Comprimate vaginale** (de exemplu, **Clotrimazol**).

~ **Ovule vaginale** (de exemplu, **Flagyl®**).

~ **Soluţii pentru spălături vaginale** (de exemplu, **Miconal® Ecobi**).

~ **Cremă vaginală** (de exemplu, **Lomexin®**).

1.4. MĂSURI ŞI ECHIVALENŢE FOLOSITE PENTRU MEDICAMENTE

Tabelul 1.1. Măsuri şi echivalenţe utilizate în farmacografie

Pentru substanţe solide şi pulberi		
1 kilogram (kg) = 10 hectograme (hg) = 100 decagrame (dag) = 1 000 grame (g)		
1 gram (g) = 10 decigrame (dg) = 100 centigrame (cg) = 1 000 miligrame (mg)		
1 mg = 1 000 micrograme (mcg) (μg)		
1 vârf de cuţit de pulbere	conţine	0,5-1 g
1 linguriţă rasă de pulbere	conţine	1,5-2,5 g
1 linguriţă cu vârf de pulbere	conţine	2,5-5 g
Măsuri pentru substanţe solide folosite în unele ţări anglo-saxone		
1 uncie (ounce) (oz)	conţine	28,35 g
1 livră (pound) (lb)	conţine	454 g
Pentru substanţe lichide şi soluţii		
1 litru (l) = 1 decimetru cub (dm^3) = 10 decilitri (dl) = 100 centilitri (cl) = 1 000 mililitri (ml)		
1 ml = 1 centimetru cub (cm^3) = 1 000 microlitri (mcl) (μl)		
1 ml apă sau soluţie apoasă = 1 g	conţine	20 picături
1 picătură de apă sau soluţie apoasă	este echivalentă cu	0,06 ml
1 ml soluţie alcoolică sau tinctură	conţine	52-60 picături
1 ml soluţie uleioasă	conţine	40-50 picături
1 ml extract fluid	conţine	40-50 picături
1 ml sirop	conţine	18-20 picături
1 ml ulei de parafină (parafină lichidă)	conţine	45 picături
1 linguriţă	conţine	5 g (5 ml) soluţie apoasă; 6,5 g sirop; 4,5 g soluţie uleioasă
1 lingură de desert	conţine	10 g (10 ml) soluţie apoasă; 13 g sirop; 9 g soluţie uleioasă
1 lingură de supă	conţine	15 g (15 ml) soluţie apoasă; 20 g sirop; 13,5 g soluţie uleioasă
1 ceaşcă mică de cafea	conţine	40-50 g (40-50 ml) soluţie apoasă
1 cană mare de ceai	conţine	240-250 ml soluţie apoasă
1 pahar de apă	conţine	200 g (200 ml) soluţie apoasă
Măsuri pentru lichide folosite în unele ţări anglo-saxone		
1 uncie (ounce) (oz)	conţine	30-32 ml
1 ceaşcă (cup) (c)	conţine	8 uncii (oz) = 240-250 ml
1 pintă (pint) (pt)	conţine	16 uncii (oz) = 480-500 ml
1 quart (qt)	conţine	32 uncii (oz) = 960-1 000 ml
1 gallon (gal)	conţine	128 uncii (oz) = 3 840-4 000 ml

1.5. FARMACOLOGIA ALOPATĂ ŞI FARMACOLOGIA HOMEOPATĂ

Farmacologia alopată pleacă de la principiul de bază că un medicament eficace trebuie să producă asupra organismului sănătos un efect invers decât cel pe care îl realizează boala împotriva căreia este recomandat. Alopatia este cea mai răspândită metodă terapeutică şi ea face obiectul prezentei lucrări. Medicamentele prezentate în agendele medicale de uz curent aparţin farmacologiei alopate şi cuprind produse naturale (de origine vegetală, animală sau minerală), produse semisintetice şi produse sintetice, realizate integral în industria farmaceutică.

Farmacologia homeopată pleacă de la principiul opus, anume că un medicament eficace trebuie să producă asupra organismului sănătos acelaşi efect (aceleaşi tulburări) ca şi boala împotriva căreia este recomandat (*„Similia similibus curantur"* = cele care sunt asemănătoare vindecă tulburările asemănătoare). Homeopatia utilizează drept materii prime pentru medicamente substanţe extrase din plante, organisme animale, produse minerale şi chimicale, utilizate în diluţii progresive (de tip zecimal sau centesimal). Aceste diluţii se fac în medii diluante inactive (apă, alcool, glicerină, pulbere de lactoză). Alături de ele se utilizează însă şi produse homeopate finite din industria medicamentelor (de exemplu, **Oscilococcinum®**: produs antigripal prezentat sub formă de globule care se lasă să se dizolve lent în cavitatea bucală). În cursul lucrării vom întâlni foarte puţine medicamente homeopate.

1.6. PRESCRIPŢIA MEDICALĂ *(în atenţia asistenţilor de farmacie)*

Prescripţia medicală (reţeta) poate conţine preparate medicale industriale, formule oficinale (preparate a căror compoziţie este standardizată în farmacopee) sau formule magistrale, concepute de medic prin asocierea mai multor substanţe într-o formă farmacografică comună.

Prescripţia medicală sub formă de reţetă este documentul pe baza căruia farmacia eliberează medicamentele. Ea cuprinde oligatoriu următoarele componente:

a. superscripţia, formată din:

~ antetul reţetei, unde figurează instituţia medicală (cabinetul medical individual, policlinica, centrul de diagnostic şi tratament, spitalul) de unde este emisă;

~ rubricile prevăzute în formularul de reţetă, unde se completează: numele şi prenumele pacientului, vârsta, adresa;

~ căsuța special prevăzută unde trebuie notat numărul fișei bolnavului, numărul din registrul de consultații sau numărul foii de observație din spital;

~ rubrica de diagnostic;

b. urmează **prescripția** propriu-zisă, alcătuită din patru părți:

~ invocația: **Rp** (de la *recipe*, în limba latină = ia, primește) se adresează personalului din farmacie ca o invitație la efectuarea rețetei;

~ inscripția: medicamentul propriu-zis și cantitatea;

~ subscripția: este destinată personalului din farmacie, arătând cum trebuie pregătit medicamentul pentru a putea fi administrat (de exemplu, M.f.sol. = *Misce fiat solutio* în limba latină = amestecă pentru a fi o soluție). Această indicație este necesară în cazul formulelor zise „magistrale", adică a acelor substanțe medicamentoase care trebuie preparate, divizate, dizolvate, amestecate etc. în farmacie, pentru a putea fi apoi administrate pacientului. În cazul produselor industriale (formule „oficinale"), subscripția nu mai este necesară;

~ instrucția cuprinde îndrumările date bolnavului asupra felului cum trebuie folosit medicamentul. Pentru aceasta apar obligatoriu inițialele D.S. (de la *detur et signetur*, în limba latină = dă și semnează). Ea trebuie scrisă de către personalul din farmacie pe ambalajul medicamentului eliberat, astfel încât bolnavul să o poată citi și urma întocmai;

c. urmează **data prescrierii** rețetei;

d. la sfârșit, semnătura și parafa medicului plus **ștampila unității sanitare** de unde a fost emisă.

NU pentru toate medicamentele este necesară rețeta emisă de o unitate sanitară. Vitaminele și polivitaminele, preparatele cu săruri minerale, enzimele digestive, suplimentele alimentare, analgezicele-antipireticele, majoritatea medicamentelor antireumatice și alte grupe se pot elibera de la farmacii în modul OTC, adică în mod liber, fără prezentarea vreunei prescripții de la medic.

Iată un exemplu de formulă magistrală, indicată în stomatita aftoasă:

Rp.
Neomicină pulvis ..... 1 g
Vitamina A ..... I fiolă a 300 000 u.i.
Vitamina B_2 (riboflavină) ... I fiolă a 2 ml
Nistatin pulvis ..... 0,50 g
Anestezină ..... 1 g
Hidrocortizon acetat (sau hemisuccinat) ... IV fiole a 25 mg (sau I fiolă a 100 mg)
Glicerină boraxată 10% ..... 50 g
Misce f.sol.
D.S. instilații bucale, câte 1/4-1/2 linguriță la interval de 4-6 ore

1.7. NOMENCLATURA MEDICAMENTELOR

Orice medicament este prezentat pe piață sub denumirea lui comercială, marcată prin simbolurile ® (*registered mark)* sau ™ (*trade mark*), care sunt înscrise cu litere mici în dreapta sus față de această denumire pe ambalaje, recipiente, prospecte, pliante de reclamă, articole etc. Dedesubt sau alături trebuie să apară și denumirea comună internațională (DCI) care, de fapt, situează medicamentul într-o categorie bine definită și permite să diferențiem numeroasele sinonime sub care circulă; spre exemplu: **Pimafucin®** (**natamicină**). Codificarea medicamentelor se face, de altfel, după DCI. Din acest motiv și pentru că în scop didactic, prioritară este cunoașterea medicamentului și mai puțin a sinonimelor sub care apare pe piață, în cuprinsul lucrării am așezat pe primul loc DCI și alături, în paranteză, denumirea comercială cu simbolul®; de exemplu, **Linestrol** (**Orgametril®**). Se poate observa, însă, că denumirile comerciale sunt adeseori foarte sugestive pentru compoziția, acțiunea sau modul de administrare a unui medicament. Exemple: **Aminoven®**: soluție de aminoacizi pentru administrare i.v.; **Asmofug®**: soluție orală antiastmatică; **Antacid®**: comprimate de carbonat de calciu cu efect de neutralizare a acidității sucului gastric; **Convulex®**: acid valproic, indicat în epilepsie (previne crizele de convulsii epileptice); **Intralipid®**: emulsie lipidică pentru administrare i.v.; **Reuxen®**: comprimate pe bază de naproxen, indicate în boli reumatismale; **Helmintox®**: comprimate antihelmintice (vermicide); **Otalgin®**: soluție indicată în otita medie congestivă; **Tussamed®**: sirop antitusiv; **Tusin®**: comprimate antitusive; **Vermigal®**: suspensie orală vermicidă (antihelmintică) etc.

1.8. GRUPE IMPORTANTE DE SUBSTANȚE ÎNTÂLNITE ÎN FARMACOTERAPIE ȘI ÎN TOXICOLOGIE

1.8.1. ALCALOIZII

Alcaloizii sunt substanțe organice de origine vegetală, cu o structură complexă și reacție bazică, conținând în moleculă atomi de azot, foarte active farmacodinamic în doze mici, iar în doze mari, toxice. Există și alcaloizi produși sintetic. Enumerăm alcaloizii cel mai des întâlniți.

~ **Atropina**, alcaloid izolat din mătrăgună *(Atropa belladonna)* și alte plante solanacee, are acțiune anticolinergică (parasimpaticolitic), relaxează musculatura netedă a tractului digestiv, biliar și genitourinar, având puternic efect midriatic. În doze mari este excitant al SNC.

~ **Chinidina**, alcaloid din scoarța arborelui de chinină (*Cinchona officinalis*), este un izomer al chininei, folosit în cardiologie ca antiaritmic.

~ **Chinina**, alcaloid chinolinic extras tot din scoarța arborelui de chinină, este indicat în profilaxia și tratamentul paludismului (malariei), având efect schizontocid. În plus, este ocitocic.

~ **Cocaina**, alcaloid din frunzele arbustului *Erythroxilon coca*, are efect anestezic local, dar este folosită mai ales ca drog stimulent de către toxicomani. Produce temporar o stare de euforie, îndepărtarea oboselii, creșterea randamentului motor, dispariția senzației de foame, toate acestea urmate de o stare de depresie. Utilizarea repetată duce la cocainomanie.

~ **Codeina** este un alcaloid extras din opiu, produs și prin semisinteză, indicat pentru acțiunea sa antitusivă.

~ **Cofeina**, alcaloid din grupa purinelor, se găsește în stare naturală în fructele arborelui de cafea (*Coffea arabica*) și în frunzele de ceai (*Thea sinensis*). Are efect excitant asupra SNC, provocând stimulare psihomotorie și îndepărtând senzația de oboseală. Este analeptic al centrilor respiratori și vasomotori, dilatator al vaselor cerebrale și coronariene, stimulent al miocardului. În prezent, are utilizare restrânsă. Utilizat în mod repetat, se poate ajunge la toxicomanie (cofeinomanie).

~ **Curara**, otravă vegetală, blochează acțiunea acetilcolinei la placa motorie neuromusculară, producând paralizie respiratorie fatală. În anestezia generală se utilizează derivații ei sintetici, curarizante cu acțiune miorelaxantă.

~ **Efedrina**, substanță extrasă din *Ephedra*, este un medicament adrenergic (simpaticomimetic), stimulent al SNC, vasoconstrictor și bronhodilatator, folosit în astmul bronșic și unele stări alergice.

~ **Ergotamina**, alcaloid vasoconstrictor și simpaticolitic din secara cornută (ergot, *Claviceps purpurea*); este administrată în tratamentul migrenei și ca ocitocic. În prezent, se utilizează derivatul ergometrină.

~ **Fizostigmina**, alcaloid din *Physostigma venenosum*, este puternic colinergic (agent anticolinesterazic, parasimpaticomimetic). În farmacoterapie se folosește produsul sintetic **Mlostin®**.

~ **Heroina** este un alcaloid semisintetic, derivat al morfinei, folosit ca drog de toxicomani. Creează o puternică dependență și toleranță, necesitând mereu creșterea dozelor. În doze mari prezintă toxicitate ridicată, potențial letală.

~ **Morfina** este principalul alcaloid natural din opiu. Indicată ca analgezic puternic. Folosită ca drog de către toxicomani; produce dependență (morfinomanie) și toleranță [→ Cap.33 – DROGURI, STUPEFIANTE, NARCOTICE].

~ **Muscarina**, otravă provenită din unele specii de ciuperci (*Clitocybes, Inocybes*), este un alcaloid care acționează în organism prin intermediul receptorilor muscarinici, transmiterea influxului nervos fiind de tip colinergic. Efectele ei se exercită la nivelul ganglionilor nervoși vegetativi și al unor neuroni centrali și sunt de tip parasimpaticomimetic. [→ Cap. 32 – INTOXICAȚII ACUTE].

~ **Nicotina** este principalul alcaloid din tutun (*Nicotiana tabacum*). Creează dependenţă şi în cantităţi mari devine toxică, având efecte paralizante asupra ganglionilor neuronali din sistemul nervos vegetativ (efecte ganglioplegice).

~ **Papaverina,** alcaloid din opiu, dar preparat şi sintetic, are acţiune antispastică, fiind relaxant al musculaturii netede, şi vasodilatatoare. Indicată în sindromul de colon iritabil, colici intestinale, biliare, ale căilor urinare etc.

~ **Pilocarpina**, alcaloid din arbustul *Pilocarpus jaborandi*, este substanţă colinergică (parasimpaticomimetică) indicată în oftalmologie ca tratament local antiglaucom şi pentru a realiza mioză (micşorarea pupilei). Pe cale generală este utilizată şi ca antidot în intoxicaţia cu atropină.

~ **Scopolamina** (hioscina), alcaloid midriatic din unele plante solanacee, are efecte anticolinergice (parasimpaticolitice) şi antimuscarinice; asupra SNC acţionează ca deprimant motor şi sedativ. Se găseşte, preparat semisintetic, în medicamentul **Scobutil®**, utilizat ca antispastic al căilor digestive şi urinare.

~ **Stricnina,** otravă vegetală, alcaloid din *Strychnos nux vomica*, utilizată în trecut pentru acţiunea ei fortifiantă şi tonifiantă în doze mici, NU se mai foloseşte în prezent în terapeutică.

~ **d-Tubocurarina**, alcaloid vegetal foarte toxic, provenit din planta *Chondodendron tomentosum*, este relaxant şi paralizant al musculaturii striate prin blocarea acetilcolinei (care este neurotransmiţătorul la placa motorie terminală neuromusculară). Derivaţii ei sunt indicaţi ca adjuvanţi în anestezia generală, pentru obţinerea unei relaxări musculare complete (numai dacă bolnavul este conectat la un suport ventilator automat, altfel ar muri rapid prin paralizie respiratorie!).

1.8.2. GLICOZIZII

Glicozizii sunt substanţe de origine vegetală care se scindează prin hidroliză în două componente: o componentă glucidică, formată din unul sau mai multe monozaharide şi o parte neglucidică denumită „aglicon". Sunt foarte activi farmacodinamic, cu un potenţial toxic ridicat. Cel mai tipic exemplu îl reprezintă glicozizii digitalici: unii sunt izolaţi din degeţelul-roşu (*Digitalis purpurea*), în prezent fiind tot mai rar utilizaţi. În farmacoterapia modernă se foloseşte **digoxinul,** extras din degeţelul-lânos (*Digitalis lanata*) care, datorită proprietăţilor sale tonicardiace, este indicat în insuficienţa cardiacă şi în unele aritmii ale cordului. [→ Cap.9 – MEDICAŢIA APARATULUI CARDIOVASCULAR].

1.8.3. FLAVONOIDE (FLAVINE)

Flavonoidele reprezintă o grupă de substanţe cu caracter de pigmenţi galbeni, prezente în organisme animale şi vegetale. Au o activitate biochimică marcată, intrând în compoziţia unor nucleotide şi enzime. Din această grupă fac parte riboflavina (vitamina B_2), flavinnucleotidele şi unele enzime galbene.

1.8.4. PECTINELE

Pectinele sunt substanţe polizaharidice izolate din plante (morcovi, mere, gutui), formate din unităţi de acid galacturonic şi folosite în industria alimentară ca gelifiante (la prepararea marmeladei, jeleurilor etc). Având proprietăţi adsorbante şi protectoare de mucoase, în terapeutică au indicaţie ca antidiareice.

1.8.5. SAPONINELE

Saponinele sunt substanţe de origine vegetală care au în alcătuirea lor o componentă glucidică (din monozaharide) şi una neglucidică (aglicon) cu structură sterolică. Precipită compuşii sterolici din membrane şi au proprietăţi tensioactive, de surfactanţi, formând o spumă persistentă când se află în soluţie apoasă agitată energic. Produc efecte toxice: administrate pe cale orală sunt iritante, au acţiune vomitivă şi expectorantă; pe cale injectabilă declanşează hemoliza eritrocitelor. Se folosesc pentru stabilizarea unor suspensii şi emulsii, precum şi ca detergenţi.

2. FARMACOCINETICĂ GENERALĂ

2.1. CĂILE DE ADMINISTRARE ȘI ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

2.1.1. Administrarea pe cale orală

Administrarea pe cale orală (*per os* = p.o.) este cea mai frecvent utilizată. Absorbția medicamentelor are loc la nivelul intestinului subțire, în special în porțiunea superioară (jejunul). Ea este favorizată de dizolvarea sau suspendarea medicamentului în apă. Absorbția poate fi diminuată de prezența alimentelor sau a altor medicamente (incompatibile) și de apariția diareei. Sucul gastric, prin aciditatea lui, neutralizează unele medicamente: fenoximetilpenicilina (penicilina V), diuretina, insulina. Din acest motiv, se recomandă administrarea unor

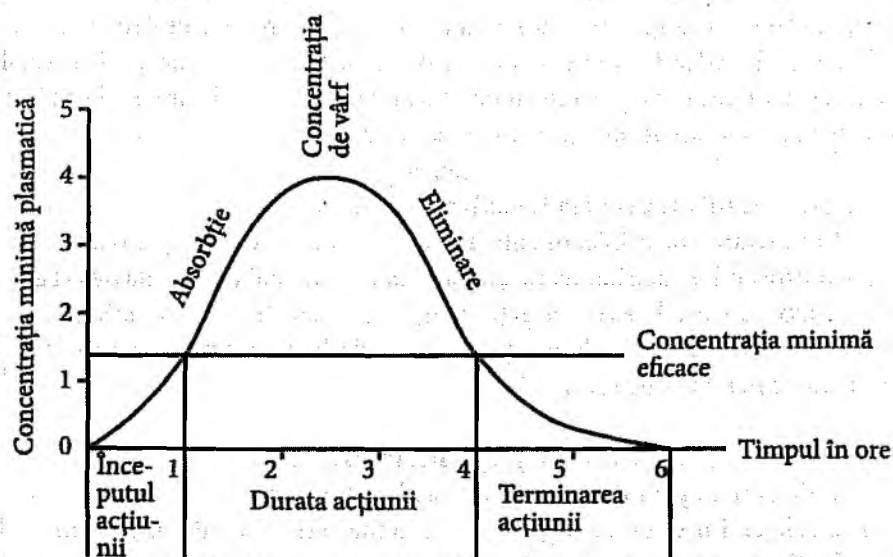

Fig. 3. Etapele parcurse în organism de un medicament administrat pe cale orală, rectal sau subcutanat (NU și i.v.!): absorbția, atingerea concentrației plasmatice maxime (de vârf = „peak"-ul) și eliminarea.

medicamente pe stomacul gol, cu aproximativ o oră înaintea meselor (penicilină V, ampicilină). Dimpotrivă, substanţele iritante pentru mucoasa gastrică (acid acetilsalicilic, paduden, diclofenac şi toate celelalte antiinflamatoare nesteroidiene = AINS) [→ Antiinflamatoare nesteroidiene în cap. 19] se administrează imediat după mese, pe stomacul plin. Unele medicamente iritante sunt prezentate sub formă de capsule enterosolubile (gastrorezistente) care eliberează substanţa activă numai în intestin, cruţând astfel stomacul (de exemplu, **Bilichol®**). Tot în capsule gastrorezistente sunt livrate medicamentele care trebuie să acţioneze direct asupra mucoasei intestinale (de exemplu, **Budesonid**).

Calea orală de administrare este contraindicată în caz de vărsături, hemoragii digestive superioare, stare de comă.

2.1.2. Administrarea sublinguală

Administrarea sublinguală (s.l.) are avantajul că asigură intrarea direct în marea circulaţie, ocolind primul pasaj (trecere) prin ficat. Se foloseşte pentru puţine medicamente care să acţioneze pe cale sistemică. Dintre acestea fac parte preparatele de nitroglicerină, utilizată pentru acţiunea coronarodilatatoare [→ Vasodilatatoare coronariene în cap. 9].

2.1.3. Administrarea rectală

Administrarea rectală (*pro recto* = p.r.) se utilizează atât pentru aplicaţii locale (medicaţia antihemoroidală), cât şi pentru unele medicamente care trebuie să acţioneze la distanţă: supozitoare antitermice cu aminoacetofen (paracetamol), cu unele AINS (indometacină, diclofenac). **NU** se utilizează calea rectală în cazuri cu diaree sau cu leziuni anorectale (exceptând medicamentele cu indicaţie de administrare locală în rectocolita ulcero-hemoragică).

2.1.4. Administrarea prin injecţii subcutanate

Administrarea prin injecţii subcutanate (s.c.) este folosită pentru medicamente hidrosolubile neiritante. Efectul lor apare ceva mai târziu faţă de cel al injecţiilor i.m. sau i.v., deoarece irigaţia sangvină este relativ mai săracă. Injecţiile s.c. sunt contraindicate în bolile şi sindroamele hemoragice, deoarece duc la formarea de hematoame locale.

2.1.5. Administrarea prin injecţii intramusculare

Administrarea prin injecţii intramusculare (i.m.) este frecvent utilizată. Pe această cale se introduc în organism substanţe hidrosolubile, medicamentele liposolubile şi suspensiile. ***Atenţie,*** administrarea i.m. incorectă şi fără respectarea condiţiilor de asepsie duce la apariţia de abcese, flegmoane sau necroze ale ţesutului muscular! Calea i.m. este contraindicată în bolile şi sindroamele hemoragice deoarece determină formarea de hematoame intramusculare.

2.1.6. Administrarea prin injecţii intravenoase (i.v.) **sau prin perfuzii endovenoase** (PEV)

Administrarea prin injecţii intravenoase (i.v.) sau prin perfuzii endovenoase (PEV) este utilizată numai pentru substanţe în soluţie apoasă. Pe această cale se introduc în organism medicamente care ar fi iritante pentru ţesuturi, cele necesare în cazurile de urgenţă, soluţiile hipertone (după diluare prealabilă), soluţiile nutritive, produsele de sânge şi plasmă. Avantajele sunt: acţiune imediată, controlul dozelor introduse, posibilitatea unei administrări într-o perioadă prestabilită de timp (în PEV), cu asigurarea unei cantităţi constante pe unitatea de timp. Utilizarea aparatelor computerizate de stabilire a ritmului şi cantităţilor introduse (tip Infusomat, injectomat) asigură aceste condiţii prin câteva manevre simple. Medicamentele cu risc (digoxinul, aminofilina, adrenalina) se administrează fie diluate în soluţii izotone în PEV, fie într-un ritm foarte lent, cu monitorizarea (urmărirea continuă) a stării bolnavului. Este strict interzisă introducerea i.v. a suspensiilor şi a soluţiilor uleioase (pot produce embolie grăsoasă!), excepţie fiind câteva emulsii fine special destinate PEV (**Intralipid®**, **Lipofundin®**) [→ Soluţii şi emulsii pentru nutriţia parenterală endovenoasă în cap. 7].

2.1.7. Administrarea prin inhalaţii

Administrarea prin inhalaţii este utilizată în anestezia generală (narcotice inhalabile gazoase sau în aerosoli) [→ Anestezice generale în cap. 20] şi în tratamentul unor afecţiuni pulmonare. În astmul bronşic sunt indicate bronhodilatatoare beta-adrenergice (albuterol, fenoterol) şi glucocorticoizi inhalatori (beclometazon dipropionat) [→ Cap. 24 – MEDICAŢIA APARATULUI RESPIRATOR].

2.1.8. Administrarea prin absorbţie cutanată

Administrarea prin absorbţie cutanată pentru medicamente de uz sistemic este folosită la puţine substanţe: unguente şi plasturi cu nitroglicerină, rivastigmină.

2.1.9. Administrarea topică (pentru acţiune locală)

Administrarea topică (pentru acţiune locală) pe piele este folosită pentru numeroasele tipuri de unguente, soluţii, suspensii, spray-uri cu indicaţii în special în bolile dermatologice. Există însă şi unguente sau geluri care urmăresc efecte la distanţă (de exemplu, **Nurofen® gel** – care conţine ibuprofen – şi **Fastum® gel** – care conţine ketoprofen – împotriva durerilor musculare sau articulare).

2.1.10. Administrarea topică intranazală

Administrarea topică intranazală se efectuează prin instilaţii cu diverse preparate locale având efect antiinflamator, decongestionant sau antialergic. Este indicată în rinite cu obstrucţie nazală importantă. Pentru medicaţia sistemică,

mucoasa nazală este utilizată doar în cazul adiuretinei (hormonul antidiuretic retrohipofizar, ADH), prin instilarea câtorva picături.

2.1.11. Administrarea topică bucală

Administrarea topică bucală se foloseşte în diferitele forme de stomatită pentru medicamente cu efect local, prin instilaţii bucale (este preferabil să se evite badijonarea mucosei bucale, care ar putea avea efect iritant!). Indicaţii: în stomatitele micotice cu *Candida albicans*, în stomatitele aftoase şi ulcero-necrotice, în infecţii gingivale şi peridentare.

2.1.12. Administrarea topică oculară

Administrarea topică oculară se foloseşte în oftalmologie sub formă de coliruri (soluţii special destinate acestei căi de administrare).

2.1.13. Administrarea intratecală (i.t.) = administrarea intrarahidiană (i.r.)

Această cale este rezervată doar câtorva medicamente, deoarece trebuie evitată iritarea măduvei spinării şi a rădăcinilor nervilor spinali prin introducere de substanţe străine (risc de accidente grave!). ***Atenţie***, este permis numai medicului să abordeze calea intrarahidiană! Pot fi introduse i.t. numai anestezice special destinate rahianesteziei (Bupivacaina®, Marcaine Spinal®), hidrocortizon acetat şi hidrocortizon hemisuccinat, citozin-arabinozid dizolvat numai în SF şi metotrexat dizolvat numai în SF.

2.2. DISTRIBUŢIA ŞI CINETICA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM

Distribuirea medicamentelor în organism parcurge patru etape:

- transportul în sânge;
- difuziunea în ţesuturi;
- distribuirea propriu-zisă;
- fixarea în ţesuturi.

Odată ce sunt absorbite în organism, medicamentele ajung în circulaţia sangvină, unde o parte circulă legate de proteinele plasmatice. În cazul administrării orale, un parametru important este **biodisponibilitatea,** care reprezintă procentul din cantitatea administrată oral şi care ajunge în sânge. Formula de calcul pentru un medicament este:

$$\text{Biodisponibilitate \%} = \frac{\text{Concentraţia plasmatică după administrare orală}}{\text{Concentraţia plasmatică după administrare i.v.}} \times 100$$

Pentru a calcula cantitatea totală de medicament aflată în organism (Q) se aplică formula:

Q = Vd x Cp

în care Vd = volumul aparent de distribuţie;

Cp = concentraţia plasmatică.

Un alt parametru foarte util în farmacocinetică este ***peak***-ul (= vârful, cuvânt din lb. engleză, românizat în unele lucrări sub forma „**pic**", însemnând atingerea concentraţiei plasmatice de vârf, adică a concentraţiei maxime). Este evident că atingerea ***peak***-ului va fi foarte rapidă în administrarea i.v., ceva mai lentă în administrarea i.m. şi s.c., mai lentă în administrarea orală şi mult mai lentă în administrarea produselor cu eliberare întârziată sau prelungită.

Din sânge, medicamentele pătrund apoi în mod selectiv în ţesuturile şi organele „ţintă". Unele se depozitează în ţesuturi (cele liposolubile în ţesutul adipos), altele în diferite organe (ficat, rinichi), altele ajung în unele lichide biologice (LCR, lichidul interstiţial), iar anumite substanţe liposolubile, care pot traversa bariera hematoencefalică, pătrund în sistemul nervos central. Acţiunea tuturor medicamentelor se desfăşoară după legarea de farmacoreceptorii specifici şi tranzitarea membranelor celulare. [→ Cap.4. FARMACOLOGIE MOLECULARĂ ŞI FARMACODINAMIE]

2.3. METABOLIZAREA ŞI EPURAREA MEDICAMENTELOR

Încetarea activităţii unui medicament în organism se produce prin două mecanisme.

a. Prin **metabolizare**, proces prin care molecula medicamentului este modificată şi bioinactivată. Rolul principal îi revine aici ficatului, adevărat „laborator al organismului" (în insuficienţa hepatică din hepatitele acute severe sau din ciroze, acest mecanism nu mai funcţionează!). Unii agenţi medicamentoşi acţionează asupra enzimelor din organism stimulându-le sau inhibându-le. Substanţe inductoare (cu efect stimulent asupra enzimelor) sunt – printre altele – fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina. Ele intensifică metabolizarea unor medicamente, micşorându-le activitatea. Alte substanţe au efect de inhibare a enzimelor şi, astfel, metabolizarea medicamentelor este întârziată şi diminuată, existând riscul de acumulare şi reacţii toxice.

Un rol deosebit de important în metabolizarea medicamentelor revine **citocromului P-450**, notat cu simbolul **CYP**. Acesta reprezintă o superfamilie de enzime care acţionează prin transfer de electroni şi, astfel, catalizează oxidarea multor substanţe. Electronii sunt furnizaţi de un compus organic fosforat şi

transferaţi către enzimele care intră în alcătuirea citocromului P-450. Enzimele sunt notate fiecare în parte cu CYP (reprezentând superfamilia), la care se adaugă un număr de la 1-14 exprimând familia, apoi o literă majusculă care înseamnă subfamilia, urmată de un număr indicând gena specifică. Alimentele sau medicamentele care au efect inhibitor asupra enzimelor din citocromul P-450 interacţionează din această cauză cu alte medicamente care sunt metabolizate prin enzimele CYP. Exemple:

~ sucul de grepfrut inhibând CYP3 A4 creşte biodisponibilitatea felodipinei (medicament antihipertensiv acţionând ca blocant selectiv al canalelor de calciu);

~ ritonavir (medicament antiretroviral utilizat în tratamentul infecţiei cu HIV) inhibă enzimele CYP din ficat şi creşte concentraţia serică a agenţilor antiaritmici, a astemizolului (antihistaminic sistemic de generaţia a II-a), a unor benzodiazepine, a cisapridului (medicament prokinetic indicat în refluxul gastroesofagian);

~ unele antidepresive, claritromicina, itraconazol şi ketoconazol (ambele sunt antifungice), având efect inhibitor asupra enzimelor CYP hepatice, măresc concentraţia serică a astemizolului şi cisapridului, cu riscul de apariţie a unor tulburări cardiovasculare.

Tabelul 2.1. Medicamente care constituie substrat pentru enzimele din superfamilia CYP

Enzima	Medicamente cu care interacţionează
CYP1 A2	Acetaminofen (= paracetamol); estradiol (hormon estrogen natural); teofilină (xantină cu efect antiastmatic); verapamil (blocant selectiv al canalelor de calciu cu acţiune antiaritmică); warfarină (medicament anticoagulant).
CYP2 C9	Diclofenac (antiinflamator nesteroidian indicat ca antireumatic); fenitoină (antiepileptic); piroxicam (antiinflamator nesteroidian indicat ca antireumatic); tolbutamidă (sulfonamidă hipoglicemiantă, indicată în diabetul zaharat tip 2).
CYP2 C19	Diazepam (tranchilizant şi anticonvulsivant); omeprazol (inhibitor al pompei de protoni, indicat în ulcerul gastroduodenal); pentamidină (chimioterapic protozoocid, indicat în tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*); propranolol (blocant β-adrenergic neselectiv, indicat în HTA şi în migrenă).
CYP2 D6	Mexiletin (agent antiaritmic din clasa I B); nortriptilină (medicament antidepresiv).
CYP3 A4	Amiodaronă (agent antiaritmic din clasa a III-a); lovastatin (agent hipolipemiant din grupa statinelor); nifedipin (blocant selectiv al canalelor de calciu, indicat în HTA); terfenadină (antihistaminic sistemic de generaţia a II-a).

Alte exemple privind gama variată de medicamente asupra cărora acţionează enzimele din citocromul P-450 → Tabelul 2.1.

b. Prin **excreţie renală**, variabilă, în funcţie de clearance-ul fiecărei substanţe. **Clearance-ul plasmatic** se defineşte ca fiind volumul de plasmă epurat de acea substanţă în unitatea de timp (= un minut) şi se calculează după formula:

$$\text{Clearance plasmatic} = \frac{\text{Viteza de introducere a medicamentului prin PEV}}{\text{Concentraţia plasmatică constantă realizată}}$$

Epurarea completă a unui medicament din organism asociază: excreţia renală a acestuia + activitatea hepatică de metabolizare şi eliminare a lui + epurarea prin alte organe (plămâni, piele).

2.4. TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂŢIRE

Timpul de înjumătăţire este un parametru foarte important deoarece serveşte la stabilirea posologiei diferitelor substanţe şi a intervalului între doze. Timpul de înjumătăţire ($T_{1/2}$) se defineşte ca fiind durata necesară scăderii la jumătate a concentraţiei unui medicament în plasmă, socotind din momentul administrării. Există următoarele faze ale sale:

I. Faza farmaceutică: medicamentul este dozat, divizat, dizolvat, devenind astfel apt pentru administrare.

↓

II. Medicamentul este administrat bolnavului pe calea indicată, fiind apt pentru absorbţie.

↓

III. Faza farmacokinetică: medicamentul este absorbit şi distribuit în organism.

↓

IV. Faza farmacodinamică: medicamentul interacţionează cu receptorii specifici, exercitându-şi astfel efectele.

↓

V. Continuarea fazei farmacokinetice: medicamentul este metabolizat şi excretat.

Fig. 4. Fazele parcurse de un medicament prescris.

~ timpul de înjumătățire legat de faza de distribuție ($t_{1/2}$ α), care exprimă durata necesară pentru ca substanța să ajungă la jumătatea concentrației plasmatice datorită repartizării în țesuturi. Este un timp mai rapid;

~ timpul de înjumătățire legat de faza de epurare ($t_{1/2}$ β), care exprimă durata necesară pentru ca medicamenul să ajungă la jumătatea concentrației plasmatice datorită eliminării pe diferite căi (principală fiind calea renală). Este un timp cu valoare mai lentă. Se consideră că epurarea unei substanțe este efectuată peste 93% (deci aproape complet) după o perioadă de patru ori mai mare decât timpul de înjumătățire.

Formula de calcul a timpului de înjumătățire în general:

$$T_{1/2} = \frac{\text{Volumul de distribuție}}{\text{Clearance plasmatic}} \times 0{,}693$$

2.5. DOZAREA MEDICAMENTELOR

Prin **doză** se înțelege cantitatea de substanță care provoacă un anumit efect farmacologic sau toxic. Este evident că stabilirea dozelor constituie una dintre problemele fundamentale ale farmacoterapiei și toxicologiei, întrucât erorile de dozare în minus reduc efectul terapeutic, iar supradozările pot avea consecințe extrem de grave până la intoxicații letale. Dozarea unui medicament variază în raport cu vârsta, greutatea corporală (mai exact, cu suprafața corporală), calea de administrare utilizată, starea funcțională a rinichilor, gravitatea afecțiunii tratate, stadiul de evoluție în care se află aceasta, răspunsul terapeutic obținut și cu eventualele reacții adverse apărute în cursul tratamentului. La unele medicamente administrate, cum ar fi metotrexat, medicația antiepileptică, digoxin, se controlează nivelul seric (concentrația pe ml de ser) pentru a exista certitudinea unei dozări corecte.

Stabilirea dozelor în cursul unui tratament reprezintă atribuția și responsabilitatea medicului curant. În toate cazurile, pentru siguranță, dozele prescrise se verifică după prospecte, tabele sau prin unele formule de calcul. În legătură cu dozarea medicamentelor, trebuie precizate următoarele noțiuni:

~ este recomandabilă **doza minimă terapeutică**, adică doza cea mai mică prin care se obține efectul benefic. În acest fel, se evită pericolul unei supradozări (spre deosebire de **doza maximă terapeutică**, care fiind apropiată de cea toxică, expune la acest risc!);

~ dozele pot fi formulate pentru 24 de ore (doza zilnică), indicându-se modul de împărțire (fracționare) pe prize. Ele pot fi însă formulate pentru o singură administrare (doza/doză), indicându-se de câte ori se va repeta în cursul

unei zile. Mai rar, doza se formulează în totalitate pentru întreaga cură şi apoi se împarte pe zile sau pe prize;

~ ritmul de administrare diferă foarte mult de la un medicament la altul şi chiar pentru acelaşi medicament, în cursul unei cure terapeutice. El este dictat de nevoia de menţinere a unui nivel seric eficient. Unele antibiotice, în infecţii severe, se administrează la intervale de câte trei ore, iar în cazuri mai uşoare, la câte şase sau chiar opt ore. Există medicamente administrate o dată pe zi (doxiciclină, antihistaminice de generaţia a II-a), altele chiar la interval de o săptămână (Moldamin);

~ la unele medicamente, cura de tratament începe cu o doză mai mare, care asigură o concentraţie serică ridicată şi primele efecte favorabile în scurt timp. Aceasta este **doza de atac** sau **doza de încărcare,** folosită pentru digoxin, voriconazol, azitromicină, doxiciclină;

~ la aceste medicamente, se continuă la administrările următoare sau în zilele următoare cu o doză mai mică, dar care să asigure nivelul seric necesar: este **doza de întreţinere;**

~ pentru orice substanţă care pătrunde în organism, există o cantitate minimă care provoacă efecte toxice semnificative, fără a fi mortală: **doza toxică.** Anumite cantităţi însă pun în pericol chiar viaţa. În acest sens, în medicina experimentală s-au formulat noţiunile de **doză letală absolută (D.L.$_{100}$)** care ucide toate animalele de experienţă tratate cu ea (100%) şi **doza letală medie (D.L.$_{50}$)** care ucide jumătate din animalele de experienţă folosite (50%).

3. GHID DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR
(în atenţia asistenţilor medicali)

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Administrare în bolus i.v. = introducerea intravenoasă în timp scurt a unei doze de medicament.

Embolie = obstruarea bruscă a unui lumen vascular (de obicei arterial) printr-un material străin de compoziţia normală a sângelui şi vehiculat de torentul circulator: cheag de sânge, fragment de ţesut adipos, fragment de ţesut medular, fragment de placentă, fragment de tumoră, larve de paraziţi, bulă de aer, bulă de grăsime.

Emplastru = preparat farmaceutic solid, plastic şi adeziv, care aderă la tegument şi se înmoaie la temperatura corpului, permiţând absorbţia substanţei active prin piele (plasture).

3.1. REGULI GENERALE

~ Înaintea folosirii medicamentului se vor citi cu atenţie eticheta, termenul de expirare şi prospectul însoţitor (care, fiind foarte util, NU trebuie aruncat!!).

~ Niciun medicament NU va fi administrat dacă termenul de expirare, înscris pe ambalaj sau pe eticheta flaconului, este depăşit.

~ Medicamentele vor fi ţinute în ambalajul original. NU este permisă utilizarea unor ambalaje cu alte inscripţii pe ele.

~ Toate medicamentele vor fi păstrate conform instrucţiunilor de pe ambalaj sau din prospectul însoţitor. Dacă nu sunt specificate anumite condiţii deosebite de păstrare, medicamentele vor fi ţinute în încăperi cu temperatura medie de 16-22°C, departe de sursele de căldură, la adăpost de razele solare şi de umezeală.

~ Anumite medicamente necesită păstrarea în frigider, la temperatura de + 4-8°C (și NU în congelator!): insulina, imunoglobulinele, vaccinurile, serurile hiperimune, produsele hematologice. Acest lucru este menționat de obicei pe ambalaj sau în prospectul însoțitor. În frigiderul cu medicamente NU se depozitează alimente sau diferite substanțe chimice, destinația acestui frigider fiind unică. Produsul se scoate din frigider imediat înaintea administrării și se încălzește la temperatura corpului. Este cu desăvârșire interzisă administrarea vreunui medicament la temperatura scăzută de la care este scos. Injectat intramuscular poate produce necroză, introdus i.v. poate declanșa o fibrilație ventriculară!

~ Există câteva produse (sunt puține!) care trebuie stocate în congelator și anume cele care se conservă numai sub o formă înghețată: plasmă proaspătă congelată (PPC), crioprecipitat de globulină antihemofilică A. Decongelarea lor se face rapid, imediat înaintea administrării, însoțită de încălzirea la temperatura corpului. Odată decongelat, un asemenea produs NU mai poate fi recongelat, deci în caz de neutilizare se aruncă.

~ Fiolele efilate (ascuțite) la ambele capete se administrează numai pe gură. Este interzisă injectarea lor!

~ Se va respecta cu strictețe fracționarea dozelor (există numeroase medicamente – în special antibiotice – care se împart în patru – șase doze /24 ore), precum și orele de administrare a acestora.

~ Înaintea administrării sau efectuării tratamentului, persoana care are această sarcină se va spăla pe mâini.

~ Pentru a se evita erorile de doză sau confundarea medicamentelor din partea bolnavului, se recomandă ca și medicația pe cale orală să fie administrată de către asistenta medicală.

3.2. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR DE UZ SISTEMIC

În această categorie intră medicamentele care acționează la distanță asupra unor organe, sisteme, aparate sau asupra întregului organism, indiferent de locul pe unde sunt introduse.

3.2.1 CALEA ORALĂ

~ Această cale nu poate fi utilizată la bolnavii în comă, cu convulsii, cu tulburări de deglutiție, cu vărsături, intoleranță gastrică sau care refuză în mod persistent medicația.

~ Medicamentele lichide se administrează cu lingura sau cu linguriță (siropurile, soluțiile, suspensiile). Cele care sunt dozate în picături se vor măsura cu flaconul picurător sau cu pipeta.

~ Lichidele cu gust dezagreabil pot fi amestecate cu diferite cantităţi de apă, ceai, sirop sau lapte, dacă prospectul însoţitor nu contraindică asemenea amestec. În niciun caz NU se vor introduce medicamente lichide într-o porţie de mâncare, deoarece îi strică gustul şi riscă să fie inactivate!

~ Ceaiurile medicinale trebuie consumate proaspăt preparate, pentru a evita degradarea substanţei active.

~ Suspensiile se sedimentează în repaus. Din acest motiv, flaconul conţinând o suspensie trebuie bine agitat înainte de administrarea conţinutului.

~ Obiectele folosite pentru administrarea orală (linguri, linguriţe, pahare, căni) vor fi individuale, nefiind permisă utilizarea aceluiaşi obiect la mai mulţi bolnavi.

~ La administrarea orală a unor preparate farmaceutice solide, anumite categorii de bolnavi NU trebuie forţaţi să le înghită întregi: copiii sub 10-12 ani, bătrâni cu dificultăţi de deplasare sau de alimentare, persoane paralizate, persoane în stare de somnolenţă, bolnavi cu dispnee intensă. Sunt cunoscute cazuri de asfixie rapid mortală prin pătrunderea şi blocarea unei tablete în tractul respirator. La categoriile de bolnavi menţionate (dacă totuşi pot primi medicaţie pe gură), preparatele solide trebuie fărâmate şi administrate cu puţină apă sau ceai.

~ De reţinut că unele medicamente înghiţite au numai acţiune locală asupra tubului digestiv fără a exercita un efect sistemic. Astfel, preparatele cu bismut favorizează cicatrizarea ulceraţiilor; oxidul de magneziu (*Magnesia usta)* şi carbonatul de calciu protejează mucoasa gastroduodenală; laxativele stimulează peristaltismul intestinal; spasmoliticele diminuează contracţiile musculaturii netede gastrointestinale; cărbunele activat adsoarbe gazele din intestin.

~ Pentru a obţine o absorbţie şi o eficienţă maximă sau pentru a evita unele tulburări digestive, la multe medicamente administrate oral se ţine seama de distanţa faţă de mese (regula este valabilă şi pentru unele medicamente injectabile: insulina). În raport cu mesele, medicamentele se împart în mai multe categorii, conform enumerării de mai jos.

 # Medicamente care trebuie administrate pe stomacul gol

~ Unele antibiotice administrate pe cale orală: ampicilină; cloxacilină; eritromicină; fenoximetil-penicilină (penicilină V); oxacilină; rifampicină; tetraciclină. Ele se administrează la distanţă de mese, cu cel puţin o oră înainte sau la trei ore după consumarea de alimente, pentru a nu fi inactivate de sucul gastric. Dintre antifungice, voriconazolul (VFEND®) trebuie luat *per os* cu cel puţin o oră înainte sau după masă. Menţionăm că formele injectabile de antibiotice şi antifungice NU sunt influenţate de orarul meselor.

~ Dintre anticoagulantele administrate oral: dipiridamolul se ia cu o oră înaintea meselor.

~ Dintre antidepresive: selegilin se ia dimineaţa.

Tabelul 3.1. Căile de administrare a medicamentelor

Tipul de administrare	Calea de administrare	Tehnica utilizată	Locul absorbției medicamentului	Exemple
Administrare sistemică (cu acțiune generală), pe calea tubului digestiv	Calea orală	Prin înghițire (= per os = p.o.)	Mucoasa gastrică	Alcool etilic
			Mucoasa jejunală	Sedative și hipnotice
			Fără nicio absorbție (acțiune locală)	Uleiul de parafină. Unele vermicide
		Pe sondă nazogastrică	Jejunul	Soluții nutritive folosite în nutriția enteală
		Prin introducere sublinguală (= s.l.)	Mucoasa bucală	Nitroglicerina și derivații ei
	Calea rectală (pro recto = p.r.)	Prin supozitoare sau clisme medicamentoase	Mucoasa rectală	Indometacin supozitoare
Administrare sistemică (cu acțiune generală), pe căi parenterale	Calea nazală (puține!)	Prin instilații nazale	Mucoasa nazală	Adiuretin®
	Prin injecții	Injecții intradermice	Folosite la testare alergologică	I.D.R. la P.P.D. (tuberculină purificată)
		Injecții subcutanate (= s.c.)	Țesutul celulo-adipos subcutanat	Insulina; heparinele cu masă moleculară mică
		Injecții intramusculare (= i.m.)	Țesutul muscular vascularizat	Antibiotice injectabile i.m.
		Injecții intravenoase (= i.v.) în bolus	Răspândire imediată în torentul circulator	Heparina standard. Antibiotice inj. i.v.
	Prin perfuzii endovenoasse	Perfuzii endovenoase (= PEV)	Răspândire treptată în torentul circulator	Soluțiile perfuzabile i.v.
	Prin inhalare	Inhalații	Mucoasa căilor respiratorii	Fluimucil® – sol. pentru inhalații
	Prin sisteme transdermice	Plasturi îmbibați cu medicament.	Absorbție transcutanată	Nitroderm TTS®
Administrare topică (cu acțiune locală)	Produse pentru tratament oral local	Instilații bucale	Fără absorbție	Hexoral® – sol. bucală
	Produse de uz dermatologic	Fără absorbție	Fără absorbție	Antibiotice și antifungice de uz topic; unguente cu corticosteroizi; cicatrizante
	Produse de uz ginecologic	Intravaginal	Fără absorbție	Clotrimazol
	Produse ORL	Instilații nazale	Fără absorbție	Nafazolină
		Instilații auriculare	Fără absorbție	Otalgin®
	Produse oftalmologice	Instilații oculare	Fără absorbție	Indocollyre®

~ Dintre antihelmintice: piperazina.

~ Dintre antihistaminice: loratadină (Claritine®), priză unică dimineaţa; cetirizină (Zyrtec®), priză unică seara la culcare.

~ Dintre colecistokinetice şi coleretice: Bilichol® se ia cu 15-20 minute înaintea meselor.

~ Dintre diuretice saluretice şi antihipertensive: indapamid (Tertensif®) se ia dimineaţa.

~ Dintre hepatoprotectoare: Essentiale forte®.

~ Dintre preparate hormonale: levotiroxină (Euthyrox®) o singură priză, dimineaţa pe nemâncate.

~ Pansamentele gastrice.

~ Sedativele.

~ Tranchilizantele.

~ Substanţele vasodilatatoare.

Medicamentele care trebuie administrate pe stomacul gol se dau cu cel puţin o oră înaintea meselor şi la cel puţin două ore după mese.

 # Medicamente care se administrează doar cu puţin timp înaintea meselor

~ Substanţe anorexigene: amfepramonă, sibutramină, rimonabant.

~ Antispasticele tubului digestiv.

~ Preparatele cu beladonă pe cale orală.

~ Substanţe eupeptice: cu 15-20 minute înaintea meselor.

~ Unele hipnotice, sedative şi tranchilizante.

~ Dintre insuline: insulina cu acţiune rapidă s.c. cu 30 de minute înaintea meselor principale.

~ Sulfamidele hipoglicemiante.

 # Medicamente care se administrează pe stomacul plin, în timpul sau imediat după mese

O categorie diferită de medicamente sunt cele care – fiind iritante pentru mucoasa gastrică – trebuie administrate pe stomacul plin, deci fie în timpul meselor, fie imediat după masă, fie măcar însoţite de o cantitate mică de alimente. Deoarece acestea sunt medicamente care accentuează aciditatea, se recomandă ca alimentele însoţitoare să aibă reacţie alcalină (de exemplu, laptele).

~ Dintre antibiotice şi antifungice: acid nalidixic, izoniazidă, griseofulvină, metronidazol, nitrofurantoin.

~ Dintre antihipertensive: formele orale de propranolol şi de reserpină.

~ Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): toate sunt iritante pentru mucoasa gastrică şi produc hiperaciditate, în special acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, ibuprofenul, indometacina.

~ Antiparkinsoniene: trihexifenidil (Romparkin®), agoniştii dopaminergici (bromocriptină, levodopa).

~ Glucocorticoizii: toţi cresc aciditatea gastrică, în special formele orale (prednison).

~ Dintre digitalice: formele orale de digoxin (cele injectabile NU se supun acestei reguli).

~ Dintre diuretice: hidroclorotiazida.

~ Dintre preparatele cu fier: toate sărurile de fier cu administrare orală.

~ Dintre hipoglicemiante (antidiabetice) orale: biguanide; tolbutamidă.

~ Dintre sărurile minerale: clorura de potasiu şi alte săruri de potasiu.

~ Dintre tranchilizante: clorpromazina.

~ Dintre antihelmintice: praziquantel (Cesol-R®).

~ Dintre sărurile biliare: Colebil® se administrează imediat după masă.

 # Medicamente care trebuie administrate la un oarecare interval după mese

Motivul păstrării acestui interval este de a nu perturba digestia gastrică.

~ Antiacide.

~ Coleretice.

~ Colecistokinetice.

~ Medicaţia hipocolesterolemiantă: la 1 1/2 – 2 ore după mese.

~ Dintre antihelmintice: clorură de pirviniu (Vermigal®).

 # Medicamente care se administrează seara, înainte de culcare

În această categorie intră preparatele utilizate în scop hipnotic (somnifere).

~ Dintre barbiturice: amobarbital; ciclobarbital. Deoarece efectul lor principal este cel hipnotic, este normal să fie administrate înainte de culcare.

~ Derivaţi de benzodiazepină, atunci când sunt administraţi în scop hipnotic: diazepam, flunitrazepam, nitrazepam, midazolam.

~ Dintre produse înrudite cu benzodiazepinele, cele indicate în combaterea insomniilor: zopiclon, zolpidem.

~ Dintre extrase de plante: tinctura de valeriană, când se administrează ca somnifer.

Modificări obişnuite produse de unele medicamente, fără a avea efecte nocive asupra organismului:

~ colorează urina în roşu: rifampicina (Sinerdol®); chiar şi sputa, lacrimile pot apărea roşii;

~ colorează în roşu materiile fecale: clorura de pirviniu (Vermigal®).

3.2.2. ALTE MODALITĂȚI DE INTRODUCERE A MEDICAMENTELOR PRIN TUBUL DIGESTIV

 # Prin sondă nazogastrică la bolnavii în stare gravă sau care nu pot înghiți. Se utilizează mai ales în nutriția clinică enterală pentru soluțiile nutritive.

 # Sublingual (foarte puține medicamente): preparatele de nitroglicerină, picături sau tablete care se țin sub limbă până la dizolvare sau spray sublingual cum este produsul Nitromint®.

 # Intrarectal, sub formă de supozitoare sau clisme medicamentoase. Această cale este contraindicată în caz de diaree sau afecțiuni locale anorectale care nu permit abordarea regiunii. În cazul clismelor medicamentoase trebuie notat că:
– se interzice cu desăvârșire folosirea aceleiași canule rectale la doi bolnavi;
– înaintea introducerii în rect, canula va fi lubrifiată cu un unguent sau un gel neutru;
– este preferabil ca o clismă medicamentoasă – pentru a nu fi eliminată – să fie precedată de o clismă evacuatoare (apă caldă + sare + un lichid emolient sau chiar clăbuci de săpun);
– o clismă cu un volum mic (10-20 ml) poate să nu necesite această evacuare prealabilă;
– în rect pot fi introduse numai soluții izotone (SG 5%, SF) deoarece soluțiile hipertone sunt rapid eliminate;
– volumul maxim al unei clisme medicamentoase NU trebuie să depășească volumul de 100-200 ml, deoarece nu mai poate fi reținută și absorbită. Face excepție clisma picătură cu picătură;
– orice soluție medicamentoasă care va fi introdusă prin clismă trebuie înainte încălzită la temperatura de 38°-40°C, altminteri riscă să provoace defecația;
– prin clisma picătură cu picătură („goutte-à-goutte") se pot introduce cantități mai mari de lichide, la adulți ajungând la 1-2 litri/24 ore. Ritmul de introducere va fi lent, adică 60 de picături/minut la adulți și 30 de picături/minut la copii.

3.2.3. MEDICAȚIA PARENTERALĂ

Din această categorie fac parte – în sens larg – medicamentele care se introduc pe oricare altă cale în afara tubului digestiv. În sens curent și practic, însă, prin administrarea parenterală se înțelege calea injectabilă.

Fig. 5. Canulă intravenoasă permanentă (branulă) cu valvulă de injectare.

3.2.3.1. ADMINISTRAREA PRIN INJECȚII

Administrarea prin injecții este tehnica cea mai răspândită. Trebuie respectate regulile de mai jos.

~ La flacoanele cu substanță pulverulentă care trebuie dizolvată prin înțeparea dopului de cauciuc, după ce se rupe căpăcelul de protecție, suprafața acestui dop va fi mai întâi dezinfectată cu soluție de betadină 10%. Această dezinfectare se aplică la toate dopurile de cauciuc (de la flacoane sau pungi) care urmează a fi perforate cu acul, exceptând flacoanele cu insulină.

~ Acul pentru dizolvare (care străpunge dopul de cauciuc al flaconului) NU poate fi folosit și la injectarea bolnavului. Vor fi ace separate, de unică folosință.

~ Soluțiile injectabile preparate extemporaneu (prin dizolvare în momentul utilizării) pot fi folosite în continuare numai în limita termenului prevăzut în prospect după ce au fost dizolvate (→Ghid de pregătire, păstrare și administrare a unor produse antiinfecțioase injectabile în cap. 15; și → Ghid de pregătire, păstrare și administrare a unor citostatice injectabile în cap. 17). Până la următoarea injecție, flacoanele vor fi păstrate conform instrucțiunilor din prospectul însoțitor, în general în frigider la +4 – +8°C. După scurgerea termenului permis, flacoanele cu restul de substanță trebuie aruncate, chiar dacă aspectul lor nu apare modificat.

~ Soluțiile obținute prin dizolvare, care sunt tulburi sau conțin precipitate, (exceptând cazul când acest aspect este permis în prospect) NU vor fi administrate, ci aruncate.

~ Cantitatea de solvent pentru dizolvarea pulberilor din flacoane este diferită, în funcție de medicament și de doza care trebuie administrată la fiecare injecție; în principiu – dar respectând anumite limite – cu cât doza este mai mare, cu atât cantitatea de solvent crește. În acest sens trebuie consultat prospectul fiecărui medicament injectabil, înainte de dizolvare.

~ Montarea acului la seringă se va face cu o ușoară mișcare de răsucire și de apăsare, astfel încât să nu existe niciun joc între aceste două piese.

~ Înaintea oricărei injecții, zona de piele unde va fi introdus acul trebuie aseptizată cu alcool sanitar 70° sau cu betadină sol. 10%. Exceptează injectarea unor produse care pot fi inactivate la contactul cu pelicula fină de alcool care se formează, spre exemplu insulina și produsul tuberculină (mai exact P.P.D. = *Purified Protein Derivative*). În cazul acestora, trebuie așteptată uscarea completă a regiunii sau – în locul betadinei – se șterge zona cu ser fiziologic steril.

~ După terminarea oricărei injecții, acul va fi scos tot pe direcția pe care a fost introdus, ca să nu traumatizeze zona și să nu creeze o cale de refluare a soluției injectate.

 # Injecțiile intradermice reprezintă o cale folosită în special pentru testări la diferite antigene. Regiunile unde se practică sunt fețele anterioare ale ante-

braţelor. Se folosesc ace foarte subţiri şi scurte (de aproximativ 10 mm) şi cu bizoul scurt. La injectare, pielea trebuie întinsă, iar seringa se ţine tangenţial faţă de piele. Vârful acului trebuie să pătrundă numai în grosimea dermului şi să NU treacă mai departe, în adâncime. Dovada poziţionării corecte o reprezintă formarea unei papule de cca 1/2 – 3/4 cm, cu aspectul pielii în « coajă de portocală ». Cantitatea care poate fi introdusă este de 0,1-0,3 ml. Prin injecţii intradermice se fac teste alergologice: I.D.R. la P.P.D. (intradermoreacţia la *Purified Protein Derivative*) pentru stabilirea premunităţii în tuberculoză (se face pe faţa anterioară a antebraţului stâng şi se măsoară după 72 de ore); testare la diferiţi alergeni din mediu (praf de casă, polen, mucegaiuri, particule din puf de păsări, particule din peri de animale etc.).

 # Injecţiile subcutanate (s.c.) se fac în hipoderm, adică în ţesutul celulo-adipos subcutanat. Se aleg regiunile bogate în acest ţesut: regiunea deltoidiană, faţa postero-laterală a braţului în treimea superioară, în peretele abdominal anterior (în mezogastru – dar excluzând zona periombilicală – şi pe flancuri), în treimea medie a coapsei pe faţa antero-laterală, în regiunea scapulară. Pentru abordarea stratului hipodermic, este necesară plierea pielii între două degete de la mâna stângă (fără a pensa muşchiul subiacent!), în timp ce mâna dreaptă manevrează seringa cu acul montat, aceasta având o înclinare de 45° faţă de piele. Înaintea introducerii substanţei se recomandă o scurtă aspiraţie cu pistonul pentru a avea siguranţa că acul nu se află într-un vas de sânge. După scoaterea acului se şterge locul injecţiei cu tamponul cu alcool (sau cu ser fiziologic steril). Se administrează s.c.: adrenalina, toate preparatele de insulină şi analogii insulinici, heparinele cu masă moleculară mică, factorii de stimulare a coloniilor

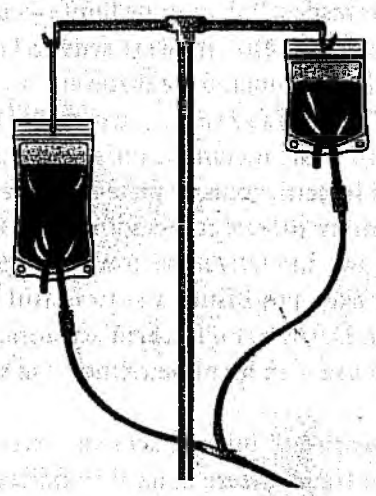

Fig. 6. Stativ având montate două pungi pentru perfuzie endovenoasă.

granulocitare (filgrastim, molgrastim), interferonul α 2a, α 2b, β 1b, interferonul alfacon 1, peginterferonul α 2a şi α 2b.

 # Administrarea subcutanată a unor medicamente cu pen-ul. Acesta este un instrument de forma şi mărimea unui stilou, având în interior cartuşul cu medicament, o fereastră mică unde apare doza stabilită, la un capăt o rotiţă pentru reglarea dozei şi la celălalt capăt acul pentru injectare. După stabilirea dozei şi introducerea acului sub piele, o simplă apăsare pe butonul declanşator introduce cantitatea dorită. Pen-urile se folosesc în special pentru injectarea de insulină, înlocuind în mare parte seringile.

 # Administrarea subcutanată a unor medicamente cu pompă injectoare. Pompa (care are dimensiuni aproximative ale unui telefon celular mai mare) este acţionată de o baterie electrică şi se încarcă cu o seringă conţinând cantitatea prescrisă de medicament. Se reglează de la un buton ritmul de deplasare a pistonului (= ritmul de injectare), în funcţie de perioada în care trebuie administrat medicamentul. Seringii i se ataşează un mic cateter cu un ac la capăt, acesta fiind introdus sub piele în regiunea toraco-abdominală. Pompa se leagă de corp cu un ham care îi asigură o bună stabilitate. Se folosesc asemenea pompe injectoare la bolnavii de β-talasemie majoră, pentru introducerea de deferoxiamină (Desferal®), chelator de fier cu rolul de a îndepărta excesul de fier care riscă să se acumuleze în organism ca urmare a hemolizelor repetate şi a transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar.

 # Injecţiile intramusculare (i.m.) se fac în musculatura fesieră (cadranul supero-extern al fesei, deasupra marelui trohanter), în musculatura antero-laterală a coapsei (treimea medie) şi în muşchiul deltoid.

Este contraindicată injectarea i.m. a oricărei substanţe caustice (clorură de calciu, vincristină, doxorubicină) deoarece produce necroză severă cu risc de suprainfectare. Cantitatea de soluţie care poate fi introdusă i.m. nu trebuie să depăşească 5 ml, existând risc de producere a unor noduli sau chiar apariţia unui flegmon fesier. Acul, montat la seringă, este introdus rapid, perpendicular pe piele. El străbate tegumentul, ţesutul celulo-adipos subcutanat şi pătrunde în muşchi, la oarecare profunzime. Se face o aspiraţie cu pistonul, pentru a verifica dacă vârful acului nu se află într-un vas sangvin. După introducerea substanţei, se retrage acul rapid, pe aceeaşi direcţie prin care a fost introdus, se şterge locul injecţiei cu tamponul cu alcool (sau betadină) şi se masează uşor regiunea. Se administrează prin injecţii i.m. majoritatea antibioticelor, toate soluţiile uleioase, unele neuroleptice.

 # Injecţiile intravenoase (i.v.) se fac cel mai frecvent prin abordarea venelor de la plica cotului (vena mediocefalică şi vena mediobazilică). Mai sunt folosite venele de pe faţa anterioară a antebraţului, venele dorsale ale mâinii, venele jugulare externe (din părţile laterale ale gâtului), vena maleolară internă, venele dorsale ale piciorului. În abordările de la membre se recomandă realiza-

rea unei staze venoase cu evidenţierea mai bună a venelor, prin aplicarea unui garou la cca. 10 cm deasupra locului de puncţionare şi prin strângerea de câteva ori a pumnului. Înaintea procedurii se va scoate tot aerul din seringă prin împingerea pistonului cu acul ţinut în sus, până când soluţia injectabilă apare la vârful acului. ***Atenţie,*** o bulă de aer introdusă în venă poate produce embolie gazoasă mortală! Abordarea venei se poate face cu ac montat la seringă, cu acfluturaş prevăzut cu aripioare laterale (acul butterfly) sau cu dispozitivul format din mandren şi branulă (aceasta rămânând în venă după scoaterea mandrenului). În toate aceste cazuri, acul se ţine aproape paralel cu pielea şi urmăreşte traiectul venei, vizibilă şi palpabilă prin grosimea tegumentului. El traversează tegumentul şi peretele venos (deseori se simte uşoara rezistenţă pe care acesta o opune) şi pătrunde în lumenul vasului. O uşoară aspiraţie cu pistonul confirmă – prin apariţia sângelui în seringă – poziţia corectă a acului. Se desface garoul. Introducerea medicamentului se face de obicei lent. La sfârşit se retrage acul cu blândeţe şi se apasă locul înţepat cu tamponul cu alcool, menţinându-se câteva minute pentru a opri eventuala sângerare din venă. Se administrează i.v. soluţiile caustice pentru ţesuturi (vincristină, doxorubicină, epirubicină), unele anestezice generale, heparină standard, digoxin în perioada de decompensare a insuficienţei cardiace, furosemid. ***Atenţie,*** este strict *contraindicată* introducerea în venă a soluţiilor uleioase: pericol de embolie grăsoasă mortală!

Fig. 7. Camera de vizualizare şi numărare a picăturilor şi dispozitivul de reglare a debitului la tubul de perfuzie.

 # Perfuziile endovenoase (PEV) reprezintă modalitatea prin care se introduce treptat (picătură cu picătură) în venă: un medicament diluat într-un solvent compatibil, o soluție de rehidratare hidroelectrolitică, o soluție nutritivă sau o soluție macromoleculară, sânge total sau un derivat de sânge. Durata unei PEV poate fi de la 15 minute până la 24 de ore din 24.

Dispozitivul simplu și clasic de perfuzie endovenoasă este format din:
– un stativ (suport) cu înălțime reglabilă, prevăzut cu cârlige pentru agățarea pungilor de perfuzie;
– punga din PVC care conține soluția de administrat, prevăzută cu dop de cauciuc la partea inferioară;
– cateter din PVC pentru perfuzie, prevăzut la extremitatea superioară cu actrocar de înțepare a dopului de la pungă, cu o cameră mică cilindrică pentru numărat picăturile (eventual cu filtru), cu o clemă pentru reglarea debitului și cu un ambou la extremitatea inferioară pentru conectarea acului (sau branulei) din venă;
– ac sau branulă cu care se abordează vena.

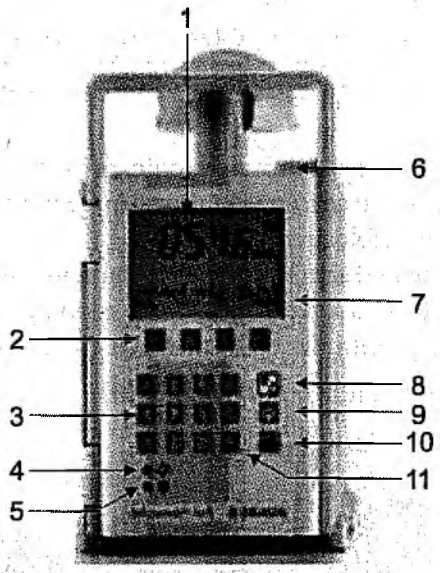

Fig. 8. Infusomat tip Braun. 1- Ecran de afișare. 2- Taste cu diferite funcții. 3- Taste cu numere. 4- Indicator vizual de alarmă. 5- Indicator de funcționare. 6- Închizătorul ușiței. 7- Afișarea funcțiilor selectate. 8- Întrerupător (comutator). 9- Alarmă sonoră. 10- Buton de pornire și oprire a perfuziei. 11- Punct pentru delimitarea zecimalelor (în locul virgulei folosite în limba română).

Dispozitivele moderne de PEV folosesc, în locul clemei de reglare, aparate electronice tip Infusomat, unde, prin tastatură, se face programarea cantității și a debitului de picături al perfuziei.

Ordinea de instalare a unei PEV este următoarea:

~ încălzirea la temperatura corpului a pungii cu soluția de perfuzat;

~ aseptizarea cu betadină 10% a dopului de cauciuc al pungii;

~ înțeparea cu acul-trocar a dopului de cauciuc al pungii și umplerea cateterului cu soluție până la capătul inferior (cu scoaterea completă a aerului de pe cateter, să NU rămână nicio bulă!);

~ blocarea scurgerii soluției cu clema de pe cateter;

~ aseptizarea pielii bolnavului cu betadină 10% în regiunea aleasă pentru perfuzie;

~ introducerea acului (sau a branulei) în venă;

~ deschiderea clemei și reglarea debitului de picături pe minut conform formulei (valabilă pentru soluțiile apoase):

$$\text{Nr. picături/minut (debitul)} = \frac{\text{Volumul total de perfuzat (ml) x 20}}{\text{Nr.total de minute prevăzute pentru perfuzie}} \text{ sau}$$

$$= \frac{\text{Volumul total de perfuzat (ml)}}{\text{Nr.de ore prevăzute pentru perfuzie x 3}}$$

În cazul utilizării unui dispozitiv electronic de perfuzie tip Infusomat, reglarea cantității și a debitului se face prin programare din tastatură, nemaifiind necesară clema de reglaj și folosirea formulei.

O altă modalitate de perfuzie endovenoasă, putând obține un debit extrem de mic, este cea efectuată cu injectomatul. Este o pompă de perfuzie-injecție computerizată, în care se introduce o seringă cu soluția de administrat. Prin

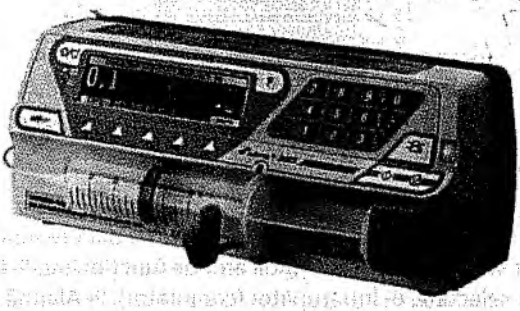

Fig. 9. Injectomat (pompă pentru perfuzie lentă).

tastatură se programează împingerea pistonului cu o asemenea viteză, încât să se introducă în mod constant cantitatea stabilită, în timpul dorit. Se pot realiza debite impresionante, imposibil de obţinut cu alte metode (de exemplu, injectarea a 1 ml în decurs de o oră!)

De notat că toate aparatele computerizate sunt prevăzute cu sisteme de alarmă sonoră şi vizuală, care intră în acţiune în cazul vreunei defecţiuni de funcţionare.

Injecţiile intraarteriale intră în sfera de competenţă a medicului. Printr-o arteră se introduc medicamente destinate să ajungă la organele din teritoriul irigat, spre exemplu citostatice care ţintesc o tumoră malignă situată în zona tributară arterei abordate.

Injecţiile intraosoase se efectuează, de fapt, în cavitatea medulară a unor oase lungi. Ele reprezintă o tehnică specială care depăşeşte atribuţiile asistentei medicale. Se utilizează mai rar, în absenţa posibilităţii de a aborda alte căi, pentru introducerea soluţiilor de rehidratare sau a derivatelor de sânge.

Injecţiile intrarahidiene sunt atribuţia exclusivă a medicului. Această cale este permisă numai pentru rahianestezie şi pentru câteva medicamente utilizate în tratamentul leucemiilor.

3.2.3.2. ADMINISTRAREA PRIN INHALAŢII

Această cale se utilizează pentru afecţiuni ale tractului respirator, dar şi pentru acţiunea generală în cazul oxigenoterapiei şi în anestezia generală.

În afecţiuni ale aparatului respirator se folosesc:

~ pentru astmul bronşic: aerosoli şi dozatoare manuale presurizate (*M.D.I. = Metered Dose Inhaler*, spray-uri) cu β-stimulente adrenergice bronhodilatatoare (salbutamol, fenoterol, formoterol, salmeterol), precum şi glucocorticoizi inhalatori (beclometazon dipropionat = Becotide®, budesonid, fluticazonă = Flixotide®) sub aceeaşi formă de administrare.

~ În bronhopneumopatia cronică obstructivă şi afecţiuni pulmonare cu secreţii abundente şi vâscoase (fibroza chistică pulmonară) se utilizează acetilcisteină sub formă de aerosoli, pentru efectul mucolitic. Există mai multe tipuri de aparate de aerosoli, majoritatea funcţionând prin conectare la reţeaua electrică, iar unele la o sursă de aer comprimat.

~ Se mai fac inhalaţii în laringite, sinuzite şi diferite infecţii ale căilor respiratorii superioare, folosindu-se un inhalator simplu în formă de pâlnie, prin care se inhalează vaporii calzi ai soluţiei recomandate (Inhalant® – soluţie pe bază de uleiuri aromate volatile – sau chiar ceai de muşeţel).

~ În criza de angină pectorală, se practica înainte inhalarea de nitrit de amil cu care a fost stropită o compresă sau o batistă.

Oxigenul are numeroase indicaţii: toate afecţiunile respiratorii care determină insuficienţă respiratorie acută, deci şi hipoxie; pneumopatii acute înso-

ţite de cianoză; insuficienţă cardiacă; infarct miocardic; edem pulmonar acut; come de diferite cauze; unele intoxicaţii; în cadrul manevrelor de reanimare în stopul cardiorespirator. Sursele de oxigen pot fi:

– o staţie centrală de la care pleacă conducte spre diferitele încăperi. Acestea sunt prevăzute în perete cu robinete terminale, manometre şi barbotoare cu apă distilată (pentru umidificarea oxigenului);

– butelii sub presiune, prevăzute cu manometre. ***Atenţie,*** oxigenul sub presiune explodează cu uşurinţă! Este interzisă trântirea buteliei, apropierea ei de vreo flacără sau manipularea robinetului buteliei cu mâna unsă cu grăsime;

– mai rar se folosesc astăzi baloane (saci) de oxigen confecţionate din pânză cauciucată şi închise cu un robinet;

– oxigenul hiperbar (la presiune de 2-3 atmosfere) impune camere şi instalaţii speciale. Este indicat în intoxicaţia cu monoxid de carbon (= oxid de carbon = CO; a NU se confunda cu dioxidul de carbon = CO_2).

Oxigenoterapia se poate efectua pe mască facială, prin sondă nazală, prin cateter nazofaringian sau ochelari pentru oxigen, sub cort semietanş, sub casetă (clopot) semietanş, în incubatoare pentru nou-născuţi şi prematuri. Debitul de administrare este reglabil, în funcţie de obiectivul terapeutic şi de starea bolnavului. Valorile-ţintă urmărite prin oxigenoterapie sunt: o presiune parţială arterială a O_2 (Pa_{O_2}) de 90 mmHg şi o saturaţie periferică (Sp_{O_2}) de 95%.

Trebuie cunoscute efectele secundare nocive ale oxigenoterapiei prelungite la debite şi concentraţii mari: iritaţie a căilor respiratorii până la pneumonia de oxigen; stare de agitaţie; la prematuri poate apărea fibroplazia retrolentală (leziune a camerei posterioare a ochiului cu retinopatie care duce la orbire).

 # Anestezia generală prin inhalare foloseşte gaze îmbuteliate (protoxid de azot medicinal) sau lichide foarte volatile cu proprietăţi narcotice: halotan, enfluran, isofluran, sevofluran. Administrarea se face pe mască facială etanşă.

3.2.3.3. ADMINISTRAREA PRIN SISTEME TRANSDERMICE

Această metodă foloseşte plasturi îmbibaţi cu medicament şi care se aplică pe piele. Este calculat ritmul de resorbţie al substanţei, astfel încât să se realizeze doza terapeutică şi să se facă la timp înlocuirea plasturelui. Din această categorie fac parte preparatele pe bază de nitroglicerină Deponit NT 10® şi Nitroderm TTS®.

3.3. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR DE UZ TOPIC (LOCAL)

3.3.1. ADMINISTRAREA PRODUSELOR PENTRU AFECŢIUNI BUCALE

În cazul mucozitelor bucale, stomatitelor şi gingivitelor, tratamentul local se poate face în mai multe moduri:

~ prin instilaţii bucale cu pipeta sau cu linguriţa a unor medicamente lichide: glicerină boraxată 10%, violet de genţiană sol. apoasă 1%; natamicină (Pimafucin®) suspensie. Nu se recomandă badijonări (pensulaţii) ale mucoasei bucale sau amigdalo-faringiene, deoarece produc microtraumatisme pe o regiune deja inflamată şi sensibilă;

~ prin clătirea gurii sau gargarisme cu diferite soluţii medicamentoase: cetrimoniu + lidocaină (Citrolin®); benzidamină (Tantum® verde) soluţie;

~ prin sugerea unor preparate solide: colină salicilică (Cholinex®); clorhexidină (Hexoraletten N®);

~ prin pulverizaţii cu medicamente dintr-un spray (dozator manual presurizat): hexetidină (Hexoral®).

3.3.2. ADMINISTRAREA TRATAMENTULUI TOPIC ÎN DERMATOLOGIE

În afecţiunile pielii se practică:

~ onctiuni (aplicaţii locale de unguente şi creme):
- cu antibiotice: unguent cu tetraciclină, cremă cu acid fusidic (Fucidin®);
- cu antifungice: unguent clotrimazol, miconazol, ketoconazol;
- cu antivirotice: unguent aciclovir;
- cu corticosteroizi: unguent hidrocortizon, pivalat de flumetazon, fluocinolon acetonid;
- cu cicatrizante şi emoliente: Cutaden;

~ aplicaţii de geluri: cu dimetinden (Fenistil®) – antihistaminic de uz local;

~ pensulaţii (badijonări) cu diferite soluţii sau mixturi: povidon iodinat (Betadină®) sol. 10%, eritromicină (Eryfluid®);

~ pudraje: cu neomicină (Baneocin®);

~ aplicări de comprese înmuiate în soluţii: cu extract de flori de muşeţel (Romazulan®);

~ băi locale medicamentoase: cu permanganat de potasiu sol. 1:5 000;

~ pulverizaţii din spray-uri: Panthenol – medicament cu acţiune cicatrizantă.

3.3.3. ADMINISTRAREA TRATAMENTULUI TOPIC ÎN GINECOLOGIE

Diferitele afecţiuni ginecologice beneficiază de tratamente locale constând în:

~ introducerea de ovule vaginale: cu Pimafucin® – antifungic şi antitrichomoniazic, cu Flagyl® = metronidazol, cu contraceptive intravaginale (clorură de benzalconiu = Pharmatex), cu betadină;

~ introducerea de comprimate vaginale: cu clotrimazol = Gyno-Canesten® – anticandidoză și antitrichomoniază, cu dequalinium;

~ creme vaginale (cu clindamicină, cu miconazol, cu fenticonazol = Lomexin®), unele introduse cu o canulă (aplicator) care va fi manevrată cu blândețe, dar introdus până în profunzime;

~ spălături vaginale, cu soluții introduse prin canulă: cu clotrimazol + metronidazol, cu miconazol (este antitrichomonas);

~ tampoanele vaginale, formate din vată presată înfășurată în fașă, sunt tot mai rar folosite. Unele au și o ață cu care pot fi ulterior scoase fără a mai face apel la instrumentar ginecologic. Ele se îmbibă cu medicamentul care trebuie administrat local (soluție, unguent, cremă).

3.3.4. ADMINISTRAREA TRATAMENTULUI TOPIC ÎN AFECȚIUNI O.R.L.

~ Se fac instilații nazale folosind pipete picurătoare. Dintre soluțiile utilizate menționăm: nafazolină (Rinofug® – cu efect decongestionant); fenilefrină (Humex decongestionant®); efedrină (în asociație); Bixtonim® = asociație efedrină + hidrocortizon + nafazolină.

~ Unguentele nazale se introduc în cavitățile nazale cu ajutorul unor tampoane confecționate pe loc din comprese sterile sau al unor tampoane prefabricate din bețișoare de material plastic cu câte un ghemotoc mic de vată presată la ambele capete. Dintre ele menționăm: Bactroban® – cu acțiune antistafilococică.

~ Aerosolii pentru fosele nazale se utilizează sub formă de spray-uri nazale: Bixtonim Xilo – cu efect decongestionant; acid cromoglicic – cu acțiune antialergică; beclometazon dipropionat (este glucocorticoid); triamcinolon (un alt glucocorticoid).

~ Soluțiile auriculare mai des utilizate sunt: Otalgin® (conține lidocaină); Otocalm; soluție auriculară cu cloramfenicol și fluocinolon.

~ În otite se efectuează spălături auriculare – fără presiune – cu apă oxigenată sau cu rivanol 1‰, urmate de instilații auriculare.

3.3.5. ADMINISTRAREA TRATAMENTULUI TOPIC ÎN OFTALMOLOGIE

~ Se utilizează soluții oftalmice (coliruri) pentru instilații în picături, care se fac cu flacon cu dop picurător sau cu pipeta picurătoare: cu tobramicină (antibiotic din clasa aminoglicozide), cu netilmicină (aminoglicozid), cu ciprofloxacin (din clasa fluorchinolone), cu dexametazonă (glucocorticoid), cu diclofenac (AINS), cu pilocarpină (parasimpaticomimetic: produce mioză), cu timolol

(β-blocant adrenergic cu efect antiglaucomatos, scăzând presiunea intraoculară), cu atropină (parasimpaticolitic: produce midriază), cu nafazolină (Proculin®, efect decongestionant şi antialergic), cu acid hialuronic (acţiune viscoelastică). Soluţia NU se picură direct pe cornee, ci în fundurile de sac conjunctivale. Acestea se pun uşor în evidenţă prin tragerea pleoapei superioare în sus şi a pleoapei inferioare în jos.

~ Există unguente oftalmice: cu cloramfenicol (antibiotic din clasa fenicoli), cu gentamicină (antibiotic aminoglicosid), cu kanamicină (aminoglicosid), cu aciclovir (antivirotic activ contra virusului herpetic şi virusului varicelo-zostarian).

~ Există geluri oftalmice: cu acid fusidic (acţiune antistafilococică), cu dexametazonă, cu retinol (= vitamina A), cu ganciclovir (antivirotic), cu actovegin (care are acţiune cicatrizantă). Toate unguentele şi gelurile oftalmice se aplică numai în fundurile de sac conjunctivale sau pe marginea pleoapelor, cu ajutorul unor tampoane confecţionate pe loc din comprese sterile sau a unor baghete mici de sticlă lăţite la o extremitate în chip de lopăţică.

3.4. ADMINISTRAREA TRATAMENTULUI ÎN UNITĂŢILE SPITALICEŞTI

În privinţa detaliilor de administrare a medicamentelor, pot exista unele deosebiri de la un spital la altul sau chiar între secţiile aceluiaşi spital, dar principiul de lucru rămâne acelaşi: medicaţia se administrează în conformitate cu prescripţia din pagina de tratament a foii de observaţie.

În această pagină, medicamentele sunt numerotate şi menţionate cu denumirea comercială (sub care se găsesc în farmacia spitalului). NU se utilizează D.C.I. (decât poate alături, în paranteză) şi nici nu se exprimă prin vreo substanţă din conţinut. Alături de medicament sunt menţionate forma de prezentare, calea de administrare şi doza pentru 24 de ore, urmate de menţionarea dozei pentru fiecare priză şi a ritmului, eventual cu specificarea orei. Exemple:

a) Bolnav adult cu pneumonie lobară (pneumococică). Pe foaia de tratament, în primele zile de spitalizare, apar:
1. Regim lacto-făinos cu multe lichide.
2. Penicilină G cristalină 2 000 000 u.i. dizolvate în 16 ml SF – câte 4 ml i.m. la fiecare 6 ore.
3. Acid acetilsalicilic compr. a 500 mg – câte un comprimat de 3 ori pe zi.
4. Ambroxol sirop – câte o linguriţă de 3 ori pe zi.

b) Copil în vârstă de 1 an cu gastroenterită acută gravă, cu sindrom de deshidratare acută peste 10%. Pe foaia de observaţie, în prima zi de rehidratare şi tratament, apar:

1. Perfuzie endovenoasă continuă 24 de ore, cu soluțiile încălzite la temperatura corporală și defalcată astfel:
– în primul sfert de oră – perfuzare rapidă a 60 ml Dextran în SF;
– în următorul sfert de oră – perfuzarea a 20 ml sol. bicarbonat de Na 8,4%, diluat în 40 ml SG 5%;
– în următoarele 4 ore – amestec de SG 5% 400 ml + sol. clorură de Na 5,85% 20 ml (ritm de perfuzare 35 picături/minut);
– în următoarele 20 de ore: amestec de SG 5% 400 ml + sol. clorură de Na 5,85% 20 ml + sol. clorură de K 7,45% 20 ml + gluconat de calciu 10 ml (ritm de perfuzare 7 picături/minut).
2. Tagremin comprimate de 480 mg – câte 1/2 comprimat pisat, într-o linguriță de ceai, la fiecare 12 ore.
3. Ampicilină câte un flacon de 250 mg dizolvat în SF, introdus i.v. pe cateter la fiecare 6 ore.
4. Perfalgan 8 ml (= 80 mg) i.v. în caz de febră peste 38°C. Se poate repeta la interval de 12 ore.

Este strict interzisă, fără avizul medicului curant sau a medicului de gardă, înlocuirea medicamentului prescris în foaie cu un altul având acțiune asemănătoare sau având o formă de prezentare farmacografică diferită.

4. FARMACOLOGIE MOLECULARĂ ŞI FARMACODINAMIE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Corpii striaţi = grup de nuclei nervoşi, formaţi din neuroni situaţi la baza emisferelor cerebrale (unul în dreapta, unul în stânga), având aspect striat pe secţiune datorită alternanţei de substanţă albă cu substanţă cenuşie. Au un rol important în reglarea motilităţii extrapiramidale (mişcările automate).

Hipotalamus = mică regiune din diencefal, situată în partea anterioară a ventriculului III. Este alcătuit din mai mulţi nuclei nervoşi, formaţi din neuroni cu funcţii importante: asigură reflexe complexe comportamentale şi emoţionale; coordonează termoreglarea şi senzaţiile privind necesarul de alimente şi lichide (centrul saţietăţii); controlează diureza (prin hormonul antidiuretic stocat ulterior în hipofiza posterioară) şi numeroase funcţii vegetative (metabolismul energetic, echilibrul hidroelectrolitic, respiraţia, circulaţia); intervine în funcţia sexuală, în producerea somnului, în apariţia unor stări emoţionale (frică, furie).

Locus niger („locul negru") = grupare de neuroni încărcaţi cu pigment, situată la baza pedunculilor cerebrali. Are rol în motilitatea extrapiramidală (mişcările automate).

Reacţii de hipersensibilitate (reacţii alergice) → Cap. 25 – MEDICAŢIA ANTIALERGICĂ.

Sinapsă = legătura dintre neuroni. Este o legătură de contiguitate (simplu contact), realizată prin intermediul neurotransmiţătorilor (= mediatorii chimici).

Talamus = masă de substanţă cenuşie situată la baza emisferelor cerebrale (una în dreapta, una în stânga), formată din mai multe grupe de neuroni senzitivi. Aici fac sinapse neuronii din aproape toate căile senzitive şi senzoriale.

4.1. FARMACORECEPTORII

Un mare număr de medicamente acţionează în organism prin intermediul unor anumiţi receptori (farmacoreceptori), asupra cărora pot avea efect agonist (de stimulare a activităţii lor) sau antagonist (de inhibare a activităţii).

Receptorii sunt macromolecule proteice care pot lega în mod specific anumite substanţe formând complexe active biologic. Autacoizii, hormonii şi numeroase medicamente îşi exercită acţiunea prin intermediul acestor receptori. Se numesc **farmacoreceptori** cei care sunt capabili să primească şi să interacţioneze cu medicamentele. Menţionăm o serie de receptori:

~ **receptorii α-adrenergici** sunt situaţi la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice şi răspund la stimularea cu noradrenalină. Se deosebesc două categorii:

– ***receptorii*** α_1, postganglionari sau postsinaptici, care se află în muşchii netezi ai vaselor sangvine; stimularea lor produce vasoconstricţie;

– ***receptorii*** α_2, presinaptici, a căror stimulare determină scăderea secreţiei de noradrenalină;

~ **receptorii β-adrenergici** sunt structuri moleculare situate la terminarea fibrelor simpatice şi răspund la stimularea – printre alte substanţe – cu izoprenalină. Se deosebesc două categorii:

– ***receptorii*** β_1, localizaţi în principal în miocard; stimularea lor are efect de creştere a excitabilităţii miocardului (batmotrop pozitiv) şi a tonusului miocardic (tonotrop pozitiv) şi de accelerare a ritmului cardiac (cronotrop pozitiv). În plus, au efect inhibitor asupra motilităţii intestinale şi produc lipoliză;

– ***receptorii*** β_2, situaţi în muşchii netezi ai bronhiilor; stimularea lor produce bronho- şi bronhiolodilataţie. În plus, relaxează vasele periferice şi stimulează glicoliza musculară;

~ **receptorii colinergici** sunt localizaţi pe membranele neuronilor parasimpatici din diferite organe şi răspund la stimularea cu acetilcolină. Se împart în două categorii:

– ***receptorii muscarinici*** (notaţi cu M), a căror stimulare determină bradicardie, dilatare arteriolară cu scăderea tensiunii arteriale, contracţia musculaturii intestinale, constricţie (spasm) a bronhiilor, creşterea secreţiilor în arborele bronşic;

– ***receptorii nicotinici*** (notaţi cu N), a căror stimulare produce tahicardie, hipertensiune arterială, polipnee, midriază, accelerarea peristaltismului intestinal.

Efectele stimulării receptorilor muscarinici sunt asemănătoare celor produse de muscarină, un alcaloid toxic din ciuperca buretele-pestriţ (*Amanita muscaria*); efectele stimulării receptorilor nicotinici sunt asemănătoare celor produse de nicotină, alcaloid din tutun (*Nicotiana tabacum*).

~ **receptorii cortizonici** aflaţi în citoplasma celulară leagă glucocorticoizii şi favorizează sinteza de proteine enzimatice şi de proteine cu efecte antiinflamatorii, având un rol în efectele terapeutice ale corticosteroizilor;

~ **receptorii digitalici** sunt situaţi în miocard; medicamentele digitalice îşi exercită acţiunea prin fixarea de aceşti receptori, având efecte pozitive din punct

de vedere tonotrop, inotrop şi batmotrop şi efecte negative din punct de vedere cronotrop şi dromotrop;

~ **receptorii dopaminergici** sunt prezenţi în sinapsele nervoase de la nivelul vaselor renale şi din intestin şi răspund la stimularea cu dopamină (acid aminat format din DOPA = dihidroxifenilalanină); prin excitarea acestor receptori se produce vasodilataţie în rinichi cu creşterea debitului urinar, dilatarea vaselor coronariene, creşterea debitului şi forţei de contracţie a inimii, inhibarea acţiunii prolactinei. Proprietăţile acestor receptori sunt utilizate în combaterea şocului, în special cel cardiogen;

~ **receptorii specifici pentru eritropoietină** (factorul de creştere a eritrocitelor), situaţi în măduva hematopoietică, condiţionează activitatea acesteia pentru proliferarea şi diferenţierea formelor tinere eritroblastice în eritrocite (hematii) mature;

~ **receptorii histaminici** sunt cei care răspund la histamină. Se deosebesc două categorii:

– ***receptorii*** H_1, a căror stimulare declanşează dilatarea capilarelor, prăbuşirea tensiunii arteriale, contracţia muşchilor netezi intestinali, spasm bronşic (bronhioloconstricţie). Aceste fenomene se întâlnesc toate cu o mare intensitate în şocul anafilactic şi sunt limitate la arborele bronşic în cazul crizei de astm bronşic. Medicaţia antialergică se bazează pe blocarea acestor receptori.

– ***receptorii*** H_2, situaţi în mucoasa gastrică şi a căror excitare produce o hipersecreţie acidă în stomac. Medicaţia antiacidă modernă se bazează pe substanţe care blochează receptorii H_2 din mucoasa gastrică;

~ **receptorii insulinici** se află pe membrana celulară şi favorizează pătrunderea insulinei în celule, unde aceasta va acţiona prin metabolizarea glucidelor. În diabetul zaharat tip 2 (noninsulinodependent), insulina poate fi secretată normal, dar receptorii au o slabă afinitate şi capacitate. Biguanidele şi sulfamidele hipoglicemiante sunt folosite în tratamentul acestui tip de diabet zaharat, deoarece redau receptorilor insulinici capacitatea lor funcţională;

~ **receptorii de leucotriene** sunt situaţi în bronhiile mici şi intervin în crizele de astm bronşic, producând contracţia musculaturii netede a acestor bronhii, crescând permeabilitatea capilară cu transsudarea de lichide şi mobilizând leucocitele care infiltrează local mucoasa. În tratamentul astmului bronşic sunt utilizaţi – alături de alte medicamente – antagoniştii receptorilor pentru leucotriene;

~ **receptorii specifici pentru ocitocice**, aflaţi în miometru (muşchiul uterin) condiţionează activitatea ocitocinei pentru declanşarea contracţiilor uterine;

~ **receptorii opiacei (morfinici)** sunt prezenţi în neuronii din anumite formaţiuni ale SNC (talamus, sistemul limbic, sistemul reticular), fixând electiv morfina, dar şi unii produşi endogeni cu efecte apropiate (endorfine, enkefaline);

~ **receptorii pentru prostaglandine** sunt de mai multe feluri. Pentru prostaglandinele D există receptorii notați cu PD. Pentru prostaglandinele E există receptorii notați EP situați în unii mușchi striați și în mucoasa gastroduodenală. Pentru prostaglandinele F sunt receptorii notați PF, situați în musculatura bronșică și în musculatura uterină a femeii gravide. Pentru prostaciclină, receptorii notați IP, situați în mucoasa gastrică.

4.2. AUTACOIZII

Dintre substanțele produse în mod fiziologic de către țesuturi, un rol funcțional activ revine **autacoizilor**, care acționează tot prin intermediul receptorilor. Autacoizii – considerați hormoni locali, dar care NU sunt secretați de glandele endocrine, ci de diferite celule – sunt reprezentați prin următoarele substanțe:

HISTAMINA, amină biogenă, este secretată de granulocitele bazofile din sânge, de mastocite, epiderm, mucoasa gastrică și unele celule nervoase. Ea acționează prin intermediul unor receptori specializați, având efecte multiple:

~ acționând asupra receptorilor tip H_1, histamina declanșează reacțiile de hipersensibilitate imediată (reacții alergice de tip I = reacții anafilactice), care pot fi foarte intense și anume:

– scăderea marcată a tensiunii arteriale (până la starea de șoc anafilactic!) prin vasodilatația arteriolelor terminale și a venulelor postcapilare;

– apariția de urticarie, edeme periferice cu substrat alergic (edeme angioneurotice) și edem laringian, prin creșterea permeabilității capilare însoțită de transsudare de lichid plasmatic în spațiul extracelular;

– crize de dispnee paroxistică (contribuie la criza de astm bronșic) prin bronhoconstricția produsă de contractura musculaturii netede a bronhiilor mici;

~ acționând asupra receptorilor tip H_2 din mucoasa stomacului, histamina declanșează o secreție gastrică bogată în acid clorhidric și pepsină (secreție hiperacidă), fiind o condiție favorizantă la apariția ulcerului gastric;

~ acționând asupra receptorilor tip H_3 (receptori presinaptici), histamina exercită efecte inhibitorii la nivelul unor terminații histaminergice din sistemul nervos central.

Blocantele tuturor acestor receptori sunt folosite în scop terapeutic în stări alergice și în afecțiunile gastrice însoțite de hiperaciditate. Cu un termen generic, asemenea blocante sunt desemnate ca **antihistaminice**. Există două categorii de antihistaminice:

– ***antihistaminice de uz sistemic***, care acţionează prin blocarea receptorilor H_1, având efect antialergic. Dintre acestea fac parte din generaţia I: clemastina (Tavegyl®), clorfenoxamina, clorfeniramina, cloropiramina (Nilfan®), prometazina (Romergan). În generaţia a II-a se includ: loratadina (Claritine®), cetirizina (Zyrtec®), levocetirizina (Xyzal®) [→ Antihistaminice de uz sistemic în cap. 25]. Indicaţiile lor farmacoterapice sunt: urticaria; eczema; rinitele alergice; febra de fân; edemul angioneurotic Quincke; boala serului; fenomenele alergice produse de înţepături de insecte sau de contactul cu unele plante;

– ***antihistaminicele antiacide*** acţionează prin blocarea receptorilor H_2 din mucoasa gastrică, având efect antiacid. Ele includ: cimetidina (Histodil®), ranitidina (Zantac®), famotidina (Quamatel®), nizatidina (Axid®) [→ Antihistaminice H_2 în cap. 6]. Indicaţiile famacoterapice ale acestora sunt: ulcerul gastric sau duodenal; esofagita de reflux; prevenirea hemoragiilor digestive superioare în unele intervenţii chirurgicale şi în coma hepatică; ulcere medicamentoase produse de medicaţia AINS.

BRADIKININA, la fel ca alte kinine, se formează sub acţiunea unei enzime, kalicreina, în plasmă şi în unele ţesuturi. Este un vasodilatator puternic, creşte permeabilitatea capilară, produce contracţia musculaturii netede, bronhoconstricţie şi stimulează receptorii dureroşi. Acţionează şi ea ca mediator solubil în reacţiile de hipersensibilitate imediată şi contribuie la mecanismele de declanşare a crizei de astm bronşic.

SEROTONINA (5-hidroxitriptamina = 5-HT) este o amină biogenă prezentă în ţesuturi animale şi vegetale, precum şi în unele veninuri. Are funcţia de neurotransmiţător cu rol în producerea somnului, a unor procese cognitive şi afective, în procesele de termoreglare, în unele funcţii motorii şi senzitive, în funcţiile hormonale ale hipotalamusului, produce contracţii ale musculaturii netede, vasoconstricţie (determinând HTA), inhibarea secreţiei gastrice. Acţionează prin intermediul unor receptori specifici (4 tipuri). Asupra tubului digestiv are efect de stimulare a peristaltismului intestinal, cu colici abdominale şi diaree; asupra aparatului cardiovascular are ca efect tahicardie şi hipotensiune arterială; la aparatul respirator determină bronhoconstricţie şi dispnee. În plus are rol în mecanismul biochimic al stărilor depresive, inhibitorii recaptării de serotonină fiind folosiţi în aceste afecţiuni [→ Medicamente antidepresive în cap. 22]. Mai are rol în producerea vărsăturilor de cauză centrală, medicamentul care îi stopează acest efect fiind ondansetronul (care blochează receptorii serotoninergici).

SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ. Angiotensinogenul este o glicoproteină formată în ficat şi care este inactivă ca atare. Sub acţiunea reninei (enzimă secretată de aparatul juxtaglomerular din rinichi), angiotensinogenul

este transformat în angiotensină I, care şi ea este inactivă. În urma acţiunii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) *(ACE = Angiotensin Conversion Enzyme)* asupra angiotensinei I, rezultă angiotensina II care are un puternic efect vasoconstrictor şi de stimulare a secreţiei de aldosteron.

În figura 10 veţi vedea succesiunea de reacţii în urma cărora se produce angiotensina II, precum şi clasele de medicamente care intervin în diversele etape ale acestui lanţ de reacţii.

Angiotensina II este unul din factorii importanţi de producere a hipertensiunii arteriale, acţiunea ei fiind combătută prin medicamente care inhibă enzima de conversie menţionată [→ Medicaţia antihipertensivă. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în cap. 9].

ENDOTELINA este o peptidă produsă de endoteliul vascular. Are ca efecte vasoconstricţie generalizată, stimularea activităţii inimii şi contractura musculaturii netede.

ALŢI AUTACOIZI

O serie de autacoizi aparţin **clasei lipidelor,** fiind proveniţi din fosfolipidele membranare. Aici se încadrează:

– **eicosanoidele,** substanţe derivate din acidul arahidonic, din care fac parte: prostaglandinele, prostaciclina, tromboxanul A2 şi leucotrienele;

– **factorul activator plachetar.**

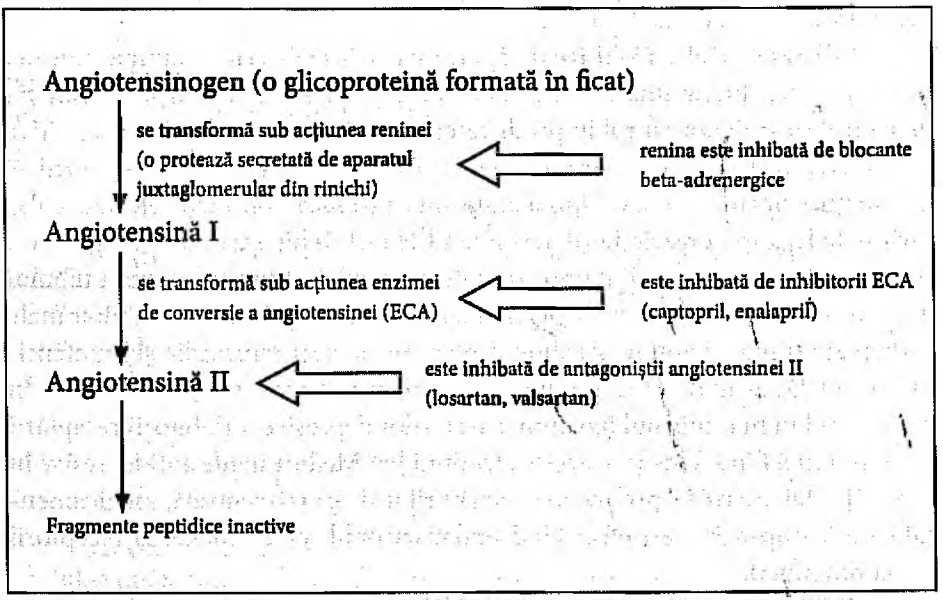

Fig. 10. Lanţul de reacţii prin care se formează angiotensina II. Cu săgeţi groase sunt marcaţi factorii inhibitori care intervin în diferitele etape ale acestui proces.

PROSTAGLANDINELE fac parte dintre eicosanoide, se formează sub acţiunea unei enzime (ciclooxigenaza) şi sunt, ca structură, acizi graşi hidroxilaţi cu lanţ lung, reprezentaţi prin nouă tipuri notate cu litere de la A la I. Diferitele prostaglandine au acţiuni diferite: stimulează contracţia musculaturii netede, inclusiv a uterului, scad presiunea sangvină, reglează secreţia acidă a stomacului, temperatura corporală şi agregarea trombocitelor, controlează permeabilitatea capilară şi procesele inflamatorii. Unele dintre ele sunt indicate în metroragiile postpartum [→ Agenţi ocitocici şi agenţi tocolitici în cap. 12] şi la nou-născuţii cu anumite malformaţii congenitale cardiace severe, unde canalul arterial trebuie menţinut deschis câteva zile pentru a asigura supravieţuirea copilului.

PROSTACICLINA (un alt eicosanoid) are tot structură lipidică şi se formează tot sub acţiunea ciclooxigenazei. Ea relaxează musculatura netedă bronşică şi musculatura uterină, inhibă secreţia gastrică de acid clorhidric, creşte secreţia mucusului protector din stomac, inhibă agregarea plachetară (a trombocitelor).

TROMBOXANUL A_2, tot eicosanoid derivat din acidul arahidonic, este sintetizat în trombocite şi în polinucleare. El favorizează agregarea trombocitelor în faţa unei leziuni a endoteliului vascular, precum şi vasoconstricţia locală prin contracţia musculaturii netede din vase.

LEUCOTRIENELE, derivate ale aceloraşi acizi graşi nesaturaţi, produc contracţia musculaturii netede, în special a bronhiilor mici, cresc permeabilitatea capilară, favorizând transsudarea de lichide şi stimulează migrarea leucocitelor în zonele de inflamaţie. Au un rol important în reacţiile de hipersensibilitate imediată, în special în crizele de astm bronşic. Antagoniştii receptorilor pentru leucotriene sunt folosiţi în tratamentul astmului [→ Medicamente antiastmatice sistemice în cap. 24].

FACTORUL ACTIVATOR PLACHETAR (*PAF = platelet activating factor*) are structură lipidică şi este produs de leucocitele polimorfonucleare, leucocitele bazofile, macrofage, trombocite, celule endoteliale vasculare şi unele celule renale. Are acţiune vasodilatatoare, creşte permeabilitatea capilară, produce contracţii spastice ale bronhiilor (participând, deci, la mecanismul crizei de astm bronşic), intestinului şi uterului, induce agregarea plachetară (a trombocitelor, favorizând astfel trombozele arteriale) cu eliberarea de tromboxan. Medicamentele care inhibă efectele nocive ale PAF sunt: cromoglicatul disodic, utilizat în profilaxia crizelor de astm bronşic, şi glucocorticoizii inhalatori având aceeaşi indicaţie.

Tabelul 4.1. Unele acţiuni ale eicosanoidelor (derivate ale acidului arahidonic)

	Prostaglandine			Prosta-ciclină	Trom-boxan A	Leucotriene			
	E_2	$F_2\alpha$	D_2			B_4	C_4	D_4	E_4
Tonusul arteriolar			scade	scade	creşte		creşte	creşte	
Permeabilitatea capilară							creşte	creşte intens	
Irigaţia sangvină a rinichilor	creşte	scade		creşte	scade				
Eliminarea renală a Na	creşte	scade							
Agregarea trombocitelor			scade	scade intens (inhibiţie)	creşte intens				
Tonusul bronhiilor	scade	creşte	creşte		creşte		creşte intens (bronhospasm)	creşte	creşte
Tonusul tractului intestinal							creşte	creşte	creşte
Contracţiile uterine	cresc	cresc							
Chemotaxia				scade		creşte intens			

4.3. TRANSFERUL PRIN MEMBRANE

Un rol important în circulaţia unor substanţe îl au canalele membranare ionice, care se prezintă ca nişte pori delimitaţi de proteinele membranelor celulare. Aceste canale permit tranzitarea ionilor de sodiu, potasiu, calciu şi clor.

Membranele celulare – pe care medicamentele trebuie să le traverseze pentru a putea acţiona – sunt formate din fosfolipide şi proteine, străbătute de canale ionice. Medicamentele liposolubile traversează membranele prin difuziune (transfer pasiv). Ionii de sodiu, potasiu, calciu şi clor tranzitează prin canalele ionice în funcţie de presiunea osmotică. Alte medicamente au mecanisme transportoare specifice şi efectuează astfel un transfer specializat.

Receptorii membranari sunt de patru feluri:

– **receptorii cu canal ionic**, formaţi dintr-o proteină care delimitează un canal ionic;

– **receptorii-enzime**, formaţi din proteine transmembranare cu activitate enzimatică în porţiunea dinspre celulă;

– **receptorii cuplaţi cu proteina G (receptorii în serpentină)** conţin două proteine cuplate. Dintre ele, proteina G, cu funcţie reglatoare, activează o serie

de enzime membranare: adenilatciclaza, fosfolipaza C, proteinkinaze. Aceste enzime pun în funcţie metaboliţi care intervin ca mesageri în procesele intracelulare;

~ **receptorii intracelulari nucleari**, asupra cărora acţionează molecule liposolubile (corticosteroizi, hormoni androgeni şi estrogeni, hormoni tiroidieni, vitamina D). Odată pătrunse în celule, aceste substanţe se fixează pe ADN-ul din nucleu, acţionând ca factori de transcripţie asupra unor gene alăturate.

4.4. NEUROTRANSMIŢĂTORII (MEDIATORII CHIMICI)

Legăturile funcţionale între neuroni sunt asigurate prin **sinapse**. La acest nivel acţionează **neurotransmiţătorii (mediatorii chimici)**, substanţe cu important rol fiziologic. Acţiunile multor medicamente au loc prin interferarea neurotransmiţătorilor. Aceştia acţionează la nivelul sinapselor (legăturilor dintre neuroni), realizând propagarea influxului nervos de la un neuron la altul în sens unic. În sistemul parasimpatic, la toate nivelele sinaptice neurotransmiţătorul este acetilcolina. În sistemul simpatic, acest rol îl au la sinapsele preganglionare acetilcolina, iar la cele postganglionare adrenalina [→ Cap. 5 – MEDICAŢIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV].

În sistemul nervos central acţionează – în diferite teritorii – următorii neurotransmiţători sinaptici:

~ acetilcolina;

~ catecolaminele: noradrenalina (predomină) şi adrenalina;

~ dopamina (precursoare a noradrenalinei): există sinapse dopaminergice în sistemul extrapiramidal, sistemul limbic şi în hipotalamus. De notat că în vasele splanhnice şi renale, neurotransmiţătorul este tot dopamina;

~ serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT), având funcţii în producerea somnului, termoreglare, reglarea TA, în actul de vărsătură, în procese mintale şi afective;

~ acidul gamma-aminobutiric (GABA): acţionează ca un neurotransmiţător cu efect inhibitor.

Cunoaşterea neurotransmiţătorilor are aplicaţii importante în farmacoterapie. Medicaţia antiparkinsoniană, medicaţia modernă antidepresivă, medicaţia în stările de şoc, antipsihoticele bipolare, medicaţia antiemetică din cursul chimioterapiei citostatice,- toate îşi datorează apariţia studiilor şi cercetărilor efectuate în acest vast domeniu.

Substanţele denumite **simpaticomimetice** (de exemplu, adrenalina, efedrina, albuterolul) stimulează activitatea neurotransmiţătorilor din domeniul adrenergic (al sistemului nervos simpatic). Substanţele denumite parasimpaticomi-

Tabelul 4.2. Neurotransmiţătorii (mediatorii chimici), teritoriile lor de acţiune şi aplicaţiile farmacoterapeutice

Neurotransmiţătorul	Zone de acţiune	Acţiunea exercitată asupra organului efector	Inactivarea neurotransmiţătorului	Observaţii
Acetilcolina	În sinapsele preganglionare şi postganglionare din sistemul parasimpatic.	Acţiuni de tip parasimpaticomimetic asupra tuturor viscerelor, vaselor, glandelor, musculaturii irisului etc.	Se realizează prin (acetil) colinesterază, o enzimă care menţine în limite fiziologice concentraţia acetilcolină. Anticolinesterazele blocând această enzimă produc efecte muscarinice şi nicotinice.	Substanţele anticolinesterazice cu acţiune reversibilă (fizostigmina, neostigmina) sunt folosite în terapeutică. Cele cu acţiune ireversibilă (insecticide organo-fosforate şi gaze toxice neuroparalitice) au efecte toxice asupra organismului, prin acumularea în exces a acetilcolinei.
	În sinapsele preganglionare din sistemul nervos simpatic.			
	În placa motorie terminală din muşchii striaţi.	Contracţia musculară voluntară.	Substanţele curarizante blochează transmiterea acetilcolinei la nivelul plăcii motorii terminale, determinând paralizia musculară.	Substanţele curarizante pot provoca moartea prin paralizia musculaturii respiratorii.
	În unele sinapse din sistemul nervos central.			
Noradrenalina (norepinefrina)	În sinapsele postganglionare din sistemul nervos simpatic şi în unele sinapse din SNC.	Acţiuni de tip simpaticomimetic asupra tuturor viscerelor, vaselor (= vasoconstricţie), glandelor, musculaturii irisului.		Este precursorul adrenalinei. Unele antidepresive acţionează pe baza efectului inhibitor pe care îl au asupra recaptării (sustragerii) noradrenalinei, permiţând acesteia să-şi desfăşoare mecanismele.
Dopamina	În unele sinapse din sistemul extrapiramidal, sistemul limbic, hipotalamus, vasele splanhnice şi vasele renale.	Vasodilatator al arterelor renale şi coronare. Creşte forţa de contracţie a cordului, debitul cardiac şi fluxul urinar.	În boala Parkinson dopamina este dispărută din nucleii striaţi şi din locus niger	Este precursorul noradrenalinei. Utilizată în şocul cardiogen. Precursorul dopaminei, L-dopa este utilizat în boala Parkinson.
Serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT)	În unele sinapse din hipotalamus.	Producerea somnului, termoreglare, actul vărsăturii, procese afective, mecanisme vasomotorii.		Unele antidepresive acţionează pe baza efectului inhibitor pe care îl au asupra recaptării (sustragerii) serotoninei. Printre aceştia sunt inhibitorii monoamino-oxidazei (= IMAO).
Acid gama-aminobutiric (GABA)	În unele sinapse din emisferele cerebrale.	Acţiune inhibitoare.		În farmacoterapie este utilizat ca antiepileptic şi analgezic pentru dureri de anumite cauze.

metice (de exemplu, pilocarpina) stimulează activitatea neurotransmiţătorilor din domeniul colinergic (al sistemului parasimpatic). Deci sufixul **-mimetic** indică o acţiune agonistă, de stimulare a receptorilor din teritoriul respectiv.

Substanţele denumite **parasimpaticolitice** (de exemplu, atropină), substanţele beta-blocante (de exemplu, propranolol), substanţele neuroleptice (de exemplu, clorpromazină, haloperidol, olanzepină) au, dimpotrivă, efect blocant al neurotransmiţătorilor pentru receptorii specifici. Sufixul **-litic** indică întotdeauna o acţiune antagonistă, de inhibare a receptorilor din teritoriul respectiv.

5. MEDICAȚIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV (SNV)

DEFINIȚII și EXPLICAȚII

Acțiune antagonistă = în general, acțiune diametral opusă a două sisteme, a două organe sau a două substanțe [de exemplu, acționând asupra musculaturii irisului, fibrele nervoase simpatice provoacă midriază (dilatarea pupilei), iar cele parasimpatice determină mioză (micșorarea pupilei)]. În farmacodinamie, în categoria antagoniste se includ substanțele care, având afinitate pentru receptorii specifici, nu îi stimulează pentru activitate intrinsecă, ci au efect blocant asupra lor.

Agoniste = în general, sisteme, organe sau substanțe care au aceeași acțiune, uneori potențându-se reciproc (de exemplu, toți mușchii flexori ai antebrațului – bicepsul, stiloradialul etc. – sunt agoniști, participând la aceeași mișcare a unui segment de membru, la flexia lui pe braț). În farmacodinamie, în categoria agoniste sunt incluse substanțele care, având afinitate pentru receptorii specifici, îi activează (stimulează activitatea lor intrinsecă).

Sistemul nervos vegetativ (sistemul nervos autonom, SNV) este cel care asigură inervația tuturor viscerelor (organele interne), glandelor, musculaturii netede și a vaselor, îndeplinindu-și funcțiile în afara conștienței și voinței omului. El este alcătuit din două mari componente – **sistemul simpatic** și **sistemul parasimpatic** – care acționează antagonist, trimițând fibre în toate organele și formațiunile menționate, denumite organe efectoare și care, deci, au fiecare o dublă inervație vegetativă.

5.1. SISTEMUL NERVOS SIMPATIC (ORTOSIMPATIC) – DOMENIUL ADRENERGIC

Este format din:

~ primul rând de neuroni (situați intranevraxial): neuronii vegetativi care se află în coarnele laterale ale măduvei toraco-lombare;

~ fibrele nervoase (alcătuite din axonii acestor neuroni) care ajung şi fac sinapse cu neuronii din ganglionii simpatici paravertebrali (cele două lanţuri paralele de ganglioni). Se numesc fibre preganglionare. Substanţa care are funcţia de neurotransmiţător în aceste sinapse este acetilcolina, sinapsele fiind deci colinergice;

~ al doilea rând de neuroni: cei situaţi în ganglionii simpatici paravertebrali (aceşti ganglioni se află înşiraţi în două lanţuri paralele cu coloana vertebrală, în dreapta şi în stânga ei);

~ fibrele nervoase (axonii de la al doilea rând de neuroni) care sunt fibre postganglionare lungi şi merg să inerveze diferitele organe. Neurotransmiţătorul la acest nivel este noradrenalina, sinapsele fibrelor simpatice de la nivelul organelor fiind deci adrenergice.

Tot din domeniul adrenergic face parte – ca o a doua componentă – şi medulosuprarenala. Ea secretă catecolaminele, noradrenalina şi adrenalina, în amestec. Sinteza catecolaminelor parcurge următorul lanţ de reacţii:

Tirozină (un aminoacid) → Dopamină → Noradrenalină → Adrenalină

RECEPTORII ADRENERGICI AI SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV ŞI SUBSTANŢELE DIN DOMENIUL ADRENERGIC

Catecolaminele sunt substanţe biogene cu structură de amine şi acţiune vasopresoare simpatico-mimetică. Ele îndeplinesc funcţia de neurotransmiţătoare naturale ale sistemului simpatic şi sunt produse de medulosuprarenală şi alte ţesuturi cu structură asemănătoare. Dintre catecolamine fac parte noradrenalina, adrenalina (epinefrina) şi dopamina.

Noradrenalina, derivatul ei **adrenalina (epinefrina)** şi **dopamina** se fixează şi acţionează prin intermediul receptorilor adrenergici din organele interne şi celelalte formaţiuni cu inervaţie vegetativă. Aceşti receptori sunt diferenţiaţi în tipurile α_1, α_2, β_1 şi β_2, fiecare având funcţii specifice, bine delimitate.

Prin selectivitatea unor substanţe din domeniul adrenergic se înţelege că acestea acţionează asupra unui singur tip de receptori adrenergici. Agenţii neselectivi sau cu selectivitate joasă acţionează asupra mai multor tipuri de receptori adrenergici, determinând, deci, şi efecte secundare (uneori intense şi cu riscuri!).

 # Receptorii alfa-1 adrenergici sunt situaţi în tunica musculară a arteriolelor din circulaţia sistemică, în musculatura netedă din tractul genitourinar, în muşchul radiar al irisului. Deci, stimularea acestor receptori va produce: vasoconstricţie arteriolară în teritoriul sistemic, urmată de creşterea TA; contracţii în zona aparatului genitourinar; midriază. Principalele substanţe cu efect alfa-1

Tabelul 5.1. Receptorii adrenergici şi agenţii farmacologici care acţionează agonist asupra lor

Având efect agonist (= de stimulare) asupra receptorilor adrenergici, toţi agenţii farmacologici din acest tabel sunt **substanţe simpaticomimetice**				
Tipul de receptori stimulaţi	**Localizarea receptorilor**	**Efectul stimulării receptorilor**	**Agenţii farmacologici care acţionează asupra lor (DCI)**	**Observaţii**
Receptorii α_1- adrenergici	Tunica musculară (musculatura netedă) a arteriolelor din circulaţia sistemică.	Vasoconstricţie arteriolară → creşterea tensiunii arteriale.	Noradrenalina şi adrenalina.	Sunt agenţi α-adrenergici neselectivi.
Receptorii α_2-adrenergici	Tunica musculară (musculatura netedă) a arteriolelor din circulaţia pulmonară.	Vasoconstricţia arteriolelor din mica circulaţie → hipertensiune pulmonară.	Noradrenalina şi adrenalina.	
Receptorii β_1- adrenergici	Miocard şi ţesutul excito-conductor al inimii.	Tahicardie şi creşterea travaliului inimii.	Noradrenalina şi adrenalina.	Sunt agenţi β-adrenergici neselectivi.
			Dopamina şi dobutamina.	Sunt agenţi β1-adrenergici selectivi.
	Tunica musculară (musculatura netedă) a arterelor coronare, cerebrale şi renale.	Vasodilataţia arterelor din aceste teritorii, cu creşterea irigaţiei sangvine.	Dopamina.	Efectul dopaminei este variabil în funcţie de doza administrată.
Receptorii β_2-adrenergici	Musculatura netedă a bronhiilor mici.	Dilatarea bronhiilor mici.	Adrenalina şi efedrina.	Sunt agenţi β-adrenergici neselectivi. NU se mai folosesc în tratamentul astmului bronşic.
			Orciprenalina.	Agent β-adrenergic cu selectivitate joasă. Este tot mai rar folosit în tratamentul astmului bronşic.
			Albuterol (salbutamol), fenoterol, formoterol, salmeterol, terbutalină.	Sunt agenţi β2-adrenergici selectivi, folosiţi în mod curent în tratamentul astmului bronşic.

adrenergic sunt catecolaminele (noradrenalina şi adrenalina) care au acţiune neselectivă, fenilefrina şi metoxantina care sunt alfa-1 selective.

 # Receptorii alfa-2 adrenergici se găsesc în musculatura netedă din arteriolele pulmonare, în musculatura netedă din tractul gastrointestinal şi în alte regiuni. Stimularea lor determină: vasoconstricţie pulmonară; relaxarea musculaturii netede gastrointestinale; secreţie salivară abundentă; inhibarea secreţiei de insulină şi de renină; diminuarea procesului de lipoliză din adipocite. Există şi receptori alfa-2 adrenergici nesinaptici la nivelul trombocitelor, unde exercită un efect aglutinant. Substanţele cu efect alfa-2 adrenergic sunt catecolaminele (acţiune neselectivă). Clonidina are o acţiune selectivă antagonistă asupra acestor receptori şi anume de inhibare a simpaticului, împiedicând eliberarea de noradrenalină.

 # Receptorii beta-1 adrenergici sunt localizaţi în principal în miocard şi ţesutul excito-conductor al inimii, dar se mai află şi în alte zone. Stimularea lor produce tahicardie, creşterea travaliului cardiac, lipoliză şi excitarea unor centri nervoşi urmate de stare de anxietate. Substanţele beta-1 adrenergice sunt reprezentate prin catecolamine (neselective), efedrină, izoproterenol (isoprenalină) şi dobutamină, aceasta având acţiune selectivă.

 # Receptorii beta-2 adrenergici se află în musculatura netedă a bronhiilor mici şi terminale. Prin stimularea lor se produce dilatarea tuturor conductelor aerifere mici. Substanţele cu acţiune de stimulare a acestor receptori sunt adrenalina (acţiune neselectivă), efedrina, isoprenalina (cu selectivitate joasă) şi toate medicamentele cu selectivitate înaltă asupra receptorilor beta-2 adrenergici din bronhii: albuterol (Salbutamol®), fenoterol, terbutalină, salmeterol, formoterol.

Agenţii farmacologici blocanţi ai acestor receptori sunt substanţe care opresc secreţia de catecolamine la nivelul terminaţiilor nervoase postganglionare. Împiedicând acţiunea adrenergicelor, exercită – evident – un efect opus şi anume:

~ **Alfa-1 blocantele,** producând vasodilataţie sistemică, determină scăderea TA şi a travaliului cardiac, având efect antihipertensiv. Pot chiar declanşa o hipotensiune posturală. Aici se încadrează fentolamina, derivaţii de ergot (ergotamina), derivaţii de imidazolină, tolazolina, carvedilolul, labetololul şi prazosinul.

~ **Alfa-2 blocantele** au, de asemenea, efect vasodilatator. Sunt reprezentate de fentolamină, ergotamină şi yohimbină.

~ **Betablocantele** au ca efect vasodilataţie arteriolară cu scăderea TA, diminuarea travaliului inimii şi a tensiunii intraoculare. Ele cuprind mai multe substanţe cu acţiune neselectivă: propranolol, nadolol şi timolol. Cu acţiune selectivă pe beta-1 sunt atenololul şi metoprololul, având un important efect antihipertensiv.

Medicamentele cu acţiune adrenergică stimulentă (agonistă) sau blocantă (antagonistă) şi utilizarea lor în terapeutică → Tabelele 5.3 şi 5.4.

Tabelul 5.2. Blocantele receptorilor adrenergici (agenți farmacologici cu acțiune antagonistă)

Având efect antagonist (= de blocare) asupra receptorilor adrenergici, toți agenții farmacologici din acest tabel sunt **substanțe simpaticolitice**

Tipul de receptori asupra cărora se exercită acțiunea blocantă	Localizarea receptorilor	Efectul blocării receptorilor	Agenții farmacologici care exercită acțiunea antagonistă (de blocare)	Observații
Asupra receptorilor α_1	Tunica musculară (musculatura netedă) a arteriolelor din circulația sistemică.	Vasodilatație arteriolară → scăderea tensiunii arteriale.	Carvedilol	α-blocant neselectiv, având și acțiune β-blocantă. Este și blocant al canalelor de calciu. Utilizat în tratamentul HTA.
			Prazosin	α1-blocant selectiv, utilizat în tratamentul HTA.
	Receptorii postsinaptici din circulația pelviană.	Prin blocarea lor, scade tensiunea sfincterului vezical.	Tamsulozin	α-blocant selectiv postsinaptic, utilizat în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată.
Asupra receptorilor β în general (β-blocante neselective)	Miocard și țesutul excitoconductor al inimii (dar fiind neselective, blochează și alți receptori!).	Scad frecvența, excitabilitatea, forța de contracție și travaliul inimii (efect inhibitor asupra funcției cronotrope, batmotrope, tonotrope, inotrope și dromotrope a miocardului). Scad tensiunea arterială.	Propranolol	β-blocant neselectiv, *contraindicat* în insuficiența cardiacă congestivă, bloc A-V, astm bronșic (deoarece blochează și receptorii β2 din pereții bronhiilor mici!).
			Sotalol	Este blocant al canalelor de potasiu. Întârzie repolarizarea ventriculară.
Asupra receptorilor β_1 (blocante selective)	Miocard și țesutul excitoconductor al inimii.		Atenolol; Betaxolol; Bisoprolol; Celiprolol; Metoprolol; Nebivolol.	Toate sunt β1-blocante selective, vasodilatatoare periferice și coronariene, antihipertensive și antiaritmice.

Tabelul 5.3. Medicamente stimulente (agoniste) din domeniul adrenergic

Neurotransmiţătorii din domeniul adrenergic sunt noradrenalina, adrenalina (= epinefrina) şi dopamina						
Mod de acţiune asupra receptorilor	**Medicamentul şi forme de prezentare**		**Sediul receptorilor asupra cărora acţionează**	**Acţiuni farmacodinamice**	**Indicaţii terapeutice**	**Observaţii**
Alfa-1 adrenergice (stimulente)	Adrenalina (fiole pentru administrare s.c.; eventual i.v. NUMAI după diluare).		În tunica musculară a arteriolelor sistemice.	Vasoconstricţie à creşterea TA.	Şoc anafilactic.	Sunt catecolamine naturale intens vasoconstrictoare. Au acţiune neselectivă.
	Noradrenalina (fiole pentru PEV după diluare).		La fel ca la adrenalină.	La fel ca la adrenalină.	Colaps vascular.	
	Fenilefrină	Nilefrin® (soluţie oftalmică)	În musculatura radiară a irisului.	Midriază	Glaucom	Utilizare strict locală.
	Efedrina	Efedrină (compr., fiole pentru administrare s.c.).	În tunica musculară a arteriolelor sistemice.	Vasoconstricţie à creşterea TA.	Foarte rar utilizată în unele forme de şoc.	Substanţă naturală de origine vegetală cu acţiune neselectivă: are şi efecte beta-1 şi beta-2 stimulente.
		Uvofed® (soluţie nazală).	În vasele mici din mucoasa nazală.	Vasoconstricţie locală.	Rinite acute şi cronice.	Utilizare locală.
	Miodrina (Gutron® – comprimate, fiole pentru administrare i.m. şi i.v.).		În tunica musculară a arteriolelor sistemice.	Vasoconstricţie à creşterea TA.	Hipotensiune esenţială, ortostatică sau postoperatorie.	
			Asupra sfincterului vezical.	Creşterea tonusului sfincterian.	Incontinenţă urinară prin insuficienţa sfincterului vezical.	
Alfa-2 adrenergice (stimulente)	Adrenalina şi noradrenalina (alte efecte)		În tunica musculară a arteriolelor pulmonare.	Vasoconstricţie în teritoriul pulmonar.	---	Acţiuni neselective. Efecte secundare.
			În musculatura netedă a tractului gastrointestinal.	Relaxare musculară.	---	
			Asupra insulelor Langerhans din coada pancreasului.	Scăderea secreţiei de insulină cu hiperglicemie.	---	

Continuare tabelul 5.3.

Mod de acţiune asupra receptorilor	Medicamentul şi forme de prezentare	Sediul receptorilor asupra cărora acţionează	Acţiuni farmacodinamice	Indicaţii terapeutice	Observaţii
Beta-adrenergice (stimulente) neselective (acţionează şi pe receptorii β_1 şi pe β_2-adrenergici)	Etilefrină (Thomasin® – compr., soluţie orală)	Asupra ţesutului excitoconductor al inimii.	Creşte debitul cardiac.	Hipotensiune arterială izovolemică din intoxicaţii, din traumatisme şi intervenţii chirurgicale şi din boli cronice, convalescenţă. Hipotensiune ortostatică.	Agent adrenergic şi dopaminergic. Are – în mică măsură – şi efect alfa-stimulent.
		Pe musculatura netedă a arteriolelor sistemice.	Creşte TA.		
	Orciprenalină (metaproterenol) (Alupent®, Astmopent® – aerosoli)	Pe receptorii β2 din bronhiole.	Bronhiolodilatare	Astm bronşic. Bronhopneumopatie obstructivă cronică.	Bronhodilatator neselectiv sintetic, având reacţii adverse. În astm, se preferă β2 adrenergice cu selectivitate înaltă.
		Pe receptorii β1 din miocard.	Tahicardie		
	Isoprenalină (isoproterenol) (Isuprel®) *Obs.*: NU mai apare în nomenclatorul de medicamente din România pe ultimul an.	Pe receptorii β2 din bronhiile mici.	Bronhiolodilatare.	Astm bronşic; bronhopneumopatie obstructivă cronică.	Bronhodilatator neselectiv sintetic.
		Pe receptorii β1 din miocard.	Tahicardie	Bradicardie extremă; bloc A-V; şoc septic, şoc cardiogen – administrare în PEV lentă şi diluat (utilizare rară !).	
	Efedrina (comprimate, fiole pentru administrare s.c.).	Pe receptorii β2 din bronhiile mici.	Bronhiolodilatare.	Rareori, în unele forme de astm bronşic.	Acţiune neselectivă.

Continuare tabelul 5.3.

Mod de acțiune asupra receptorilor	Medicamentul și forme de prezentare	Sediul receptorilor asupra cărora acționează	Acțiuni farmacodinamice	Indicații terapeutice	Observații
Beta-1 adrenergice (stimulente)	Dopamina (fiole pentru administrare în PEV după diluare),	Asupra receptorilor β1 din miocard și țesutul excito-conductor al inimii. Asupra receptorilor β1 din tunica musculară a unor arteriole.	Crește travaliul inimii; tahicardie. Vasodilatația arterelor coronare, renale cerebrale.	Șoc cardiogen; șoc septic. În chirurgia cardiacă.	Este și α-adrenergic. Efecte variabile în funcție de doză.
	Dobutamina (Dobutrex® – liofilizat pentru soluție perfuzabilă).	Pe receptorii β1 din miocard.	Crește travaliul inimii; tahicardie.	Șoc cardiogen; șoc septic. Insuficiență cardiacă prin afecțiuni miocardice.	
Beta-2 adrenergice (stimulente) selective	Albuterol (Salbutamol®, Ventolin®); Fenoterol (Berotec®); Terbutalină (Bricanyl®); Formoterol (Oxis Turbuhaler®). Salmeterol (Serevent®). Toate sunt bronhodilatatoare, agoniști ai receptorilor β_2 adrenergici. Se prezintă sub formă de dozatoare manuale presurizate (spray-uri); unele dintre ele sunt livrate și cu soluții pentru aerosoli, sirop sau comprimate.	Pe receptorii β2 din bronhiile terminale și bronhiole.	Bronhiolodilatare.	Tratament de elecție în astmul bronșic în crize și – în unele forme – și între crize (în asociere cu corticosteroizii inhalatori). Salmeterol având acțiune prelungită este indicat în perioadele intercritice.	Bronhodilatatoare sintetice cu selectivitate înaltă pe receptorii β2-adrenergici. În general, administrare sub formă de aerosoli. Efect rapid.

Tabelul 5.4. Medicamente blocante (antagoniste) din domeniul adrenergic

Mod de acțiune asupra receptorilor	Medicamente și forme de prezentare	Sediul receptorilor asupra cărora acționează	Acțiuni farmacodinamice	Indicații terapeutice	Observații
Alfa-1 blocante	Ergometrina (maleat de ergometrină – fiole pentru administrare i.m.).	Receptorii din miometru (musculatura uterină).	Ocitocic (contracția uterului). Efect hemostatic postpartum sau postabortum.	Menometroragii; avort incomplet.	Este alcaloid din secara cornută (ergot).
	Tolazolin (fiole inj.) *Obs.:* NU mai apare în nomenclatorul de medicamente din România pe ultimul an.	În tunica musculară a vaselor.	Vasodilatație.	Spasme vasculare periferice. Hipertensiunea pulmonară a NN.	
	Carvedilol (Coryol® – comprimate)	În tunica musculară a vaselor	Vasodilatator. În doze mari este blocant al canalelor de calciu.	HTA. Tratament de durată în cardiopatia ischemică cronică. Insuficiența cardiacă congestivă simptomatică.	Blocant adrenergic neselectiv, cu acțiune predominantă pe receptorii α, dar acționând și pe β.
	Prazosin (Minipres® – comprimate).	În tunica musculară a vaselor.	Vasodilatator periferic.	În HTA: e preferat la diabetici, gutoși, astmatici, bolnavi cu aritmii sau insuficiență cardiacă.	Blocant α1-adrenergic selectiv.
	Tamsulozin (Omnic®).	Vasele pelviene (din micul bazin).	Scade tensiunea sfincterului vezical.	În adenomul de prostată.	Blocant α-adrenergic selectiv postsinaptic pe circulația pelviană.

Continuare tabelul 5.4.

Betablocante neselective (blochează şi receptorii β_1- şi β2-adrenergici)	Propranolol (comprimate).	În tunica musculară a vaselor.	Vasodilatator periferic, antianginos, antiaritmic.	HTA. Angină pectorală; unele forme de infarct miocardic Crize hipoxice în tetralogia Fallot. Profilaxia migrenei, stări de anxietate, sindrom de abstinenţă la alcoolici.	Efect inotrop şi tonotrop negativ *Contarindicat* în insuficienţa cardiacă congestivă, bloc A-V, astm bronşic. ***Atenţie,*** poate declanşa crize de astm!
	Sotalol (Darob® – comprimate).	În tunica musculară a arteriolelor.	La fel ca la propranolol.	HTA. Angină pectorală. Aritmii cardiace.	Blocant al canalelor de potasiu. Întârzie repolarizarea ventriculară.
Betablocante selective	Atenolol (Atecor® – comprimate; Atenocor® – comprimate).	În tunica musculară a arteriolelor.	Vasodilatator periferic, antiaritmic, antianginos.	HTA; aritmii cardiace; angină pectorală. Migrenă. Varice esofagiene. Hipertiroidism. Sindrom de abstinenţă la alcoolici.	
	Betaxolol (Lokren® – compr. filmate).		Vasodilatator periferic şi coronarian.	HTA. Profilaxia anginei pectorale de efort.	Cardioselectivitate mare.
	Bisoprolol (Concor® – comprimate filmate).		Vasodilatator periferic şi coronarian.	Aceleaşi ca mai sus.	
	Celiprolol (Celipres® – comprimate filmate).		Vasodilatator periferic şi coronarian.	Aceleaşi.	
	Metoprolol (Betaloc® – comprimate, fiole injectabile).		Vasodilatator periferic şi coronarian.	HTA; angină pectorală.	
	Nebivolol (Nebilet® – comprimate).		Vasodilatator periferic şi în circulaţia pulmonară.	Hipertensiune arterială pulmonară.	

5.2. SISTEMUL PARASIMPATIC – DOMENIUL COLINERGIC

Este alcătuit din:

~ primul rând de neuroni: cei din nucleii (centrii nervoşi) parasimpatici din trunchiul cerebral (mezencefalul, puntea şi bulbul rahidian) şi cei din nucleii aparţinând de măduva sacrată;

~ fibrele nervoase (formate din axonii acestor neuroni) foarte lungi, care pleacă de la centrii menţionaţi către organele efectoare. Sunt fibre preganglionare şi la nivelul sinapselor cu neuronii din organe, neurotransmiţătorul este acetilcolina. Deci, sinapsele sunt colinergice;

~ al doilea rând de neuroni, grupaţi în nuclei care sunt situaţi în pereţii sau în imediata apropiere a organelor efectoare;

~ fibrele nervoase foarte scurte sau absente care pleacă de la acest al doilea rând de neuroni. La acest nivel, neurotransmiţătorul este tot acetilcolina, fiind deci, vorba tot de sinapse colinergice.

La nivelul organelor efectoare, acetilcolina acţionează prin intermediul receptorilor colinergici, care sunt de două tipuri:

receptorii colinergici muscarinici, notaţi cu M, cuprind cinci subtipuri (M1- M5) şi se găsesc în SNC, în ganglionii vegetativi parasimpatici, în miocard, celule glandulare şi în unii muşchi netezi;

receptorii colinergici nicotinici, notaţi cu N, includ receptorii musculari (N_M), situaţi în placa terminală motorie şi receptorii neuronali (N_N) situaţi în SNC, în ganglionii vegetativi parasimpatici, şi în medulo-suprarenală.

5.2.1. MEDICAMENTE PARASIMPATICOMIMETICE (cu acţiune stimulentă asupra receptorilor colinergici) [N 07 A]

În practica terapeutică se folosesc următoarele substanţe parasimpaticomimetice:

– **Acetilcolina** cu utilizare strict locală (**Miochol E®** fiole), intraocular, în intervenţiile oftalmologice, pentru a obţine o mioză rapidă şi completă în operaţiile de cataractă, iridectomie etc.;

– **Pilocarpina** (alcaloid din planta *Pilocarpus jaborandi*), folosită local în oftalmologie în glaucom, pentru a obţine scăderea presiunii oculare şi mioză. Nefiind hidrolizată de colinesterază, pilocarpina acţionează timp mai îndelungat. Pe cale sistemică, pilocarpina (fiind foarte toxică) este indicată numai ca antidot în intoxicaţia cu atropină şi plante solanacee.

5.2.2. MEDICAMENTE ANTICOLINESTERAZICE

Prin blocarea colinesterazei au şi ele efect parasimpaticomimetic. Enzima din organism numită colinesterază hidrolizează surplusul liber de acetilcolină

(neurotransmiţătorul din sistemul parasimpatic), menţinând astfel un echilibru fiziologic. La rândul ei, colinesteraza este blocată de anumite substanţe, numite anticolinesterazice, care pot produce grave tulburări prin acumularea unor mari cantităţi de acetilcolină. Dintre acestea fac parte:

– **Fizostigmina (ezerina)**, medicament utilizat local în oftalmologie pentru tratamentul glaucomului şi pe cale sistemică (având o mare toxicitate) numai ca antidot în intoxicaţia acută cu atropină şi plante solanacee;

– **Neostigmina (miostin, prostigmină)**, având efecte stimulente asupra musculaturii netede şi striate (prin intermediul receptorilor muscarinici) este un medicament indicat în atonia intestinală şi a vezicii urinare postoperatorie şi postpartum, în miastenie şi în intoxicaţia cu substanţe curarizante antidepolarizante (tubocurarină, galamină).

Trebuie menţionat că există unele substanţe toxice care îşi exercită efectul – deseori letal – prin blocarea colinesterazei şi acumularea în exces de acetilcolină. Aici se încadrează insectofungicidele organofosforate (paration, malation) şi gazele de luptă neuroparalitice (tabunul, sarinul şi somanul)

5.2.3. MEDICAMENTE PARASIMPATICOLITICE (cu acţiune inhibitorie asupra receptorilor colinergici)

Acestea acţionează antagonist faţă de parasimpaticomimetice, prin blocarea receptorilor colinergici muscarinici.

Atropina este un alcaloid conţinut în plantele solanacee (mătrăguna = *Atropa belladonna*; măselariţa = *Hyosciamus niger*; laurul sau ciumăfaia = *Datura stramonium*). *Indicaţii*: antispastic în diferite colici; în blocul atrioventricular şi bradicardia sinusală; în intoxicaţii cu anticolinesterazice (insectofungicide organofosforate, gaze de luptă neuroparalitice); local în oftalmologie pentru efectul de midriază pe care îl produce.

Scopolamina, un alt alcaloid conţinut mai ales în măselariţă, este utilizat ca sedativ în stările de agitaţie psihomotorie şi – sub formă de compuşi semisintetici – ca antispastic în colici intestinale, biliare, uterine şi ale căilor urinare.

5.3. SUBSTANŢELE GANGLIONARE

Acestea acţionează asupra ganglionilor vegetativi periferici (a NU se confunda cu ganglionii limfatici!), intervenind asupra neurotransmiţătorilor de la nivelul sinapselor ganglionare. Cuprind **substanţele nicotinice** şi **substanţele ganglioplegice.**

5.3.1. NICOTINICELE

Nicotina, reprezentanta acestei grupe, este un alcaloid care se extrage din frunzele de tutun şi are o deosebită toxicitate. Pătrunderea ei în organism se produce prin inhalarea fumului de ţigară. În faza iniţială, nicotina stimulează

Tabelul 5.5. Mecanismul de acțiune și indicațiile terapeutice ale substanțelor din domeniul colinergic

Domeniul	Tip de acțiune	Mecanism de acțiune	Substanța (medicament sau substanță toxică)	Indicațiile terapeutice pentru medicamente sau domeniul de utilizare pentru celelalte substanțe	Observații
Domeniul colinergic (neurotransmițătorul este acetilcolina)	Parasimpaticomimetice	Agoniste ale receptorilor colinergici.	Acetilcolina (Miochol E®).	Administrare intraoculară preoperator, pentru acțiunea miotică, la operația de cataractă, iridectomie etc.	Neurotransmițător natural, acționând pe ambele tipuri de receptori colinergici.
			Pilocarpina.	Administrare intraoculară pentru efectul miotic în glaucom.	
		Anticolinesterazice	Neostigmin (Miostin®)	Administrare i.m. în pareza intestinală sau vezicală; miastenia gravis; intoxicația cu atropină sau curarizante antidepolarizante (galamină, mivacurium, pancuronium).	Efecte muscarinice puternice. ***Atenție,*** este *contraindicat* în intoxicația cu curarizante depolarizante (suxametoniu, decametoniu).
			Insectofungicide organofosforate: Paration; Malation.	Toxice folosite ca pesticide în agricultură, pomicultură etc.	Substanțe otrăvitoare: produc la om efecte muscarinice, nicotinice, central-nervoase, deseori letale.

			Unele substanţe toxice de luptă: Tabun; Soman; Sarin.	Utilizate sub formă gazoasă sau aerosoli ca toxice de război.	Substanţe extrem de toxice, cu efect letal rapid şi în mase mari de populaţie.
	Parasimpaticolitice (antagoniste ale receptorilor colinergici)	Midriatice	Atropina (Atropină sulfurică – fiole).	Administrare s.c. sau i.m. ca antispastic în colici, preoperator, în bradicardie severă şi bloc A-V; antidot în intoxicaţia cu anticolinesterazice. În oftalmologie, instilaţii oculare.	Extrasă din plante solanacee, în principal din *Atropa belladonna*. Toxicitate mare; reacţii adverse numeroase.
			Homatropina.	În oftalmologie, instilaţii oculare pentru obţinerea midriazei necesar la examenul fundului de ochi.	Derivat de sinteză al atropinei.
			Butilscopolamina (Scobutil®).	Antispastic în colici intestinale biliare, renale, spasme uterine.	Derivat semisintetic.
			Trifexihenidil (Romparkin®).	În boala Parkinson scade rigiditatea musculară, ameliorând mersul.	Mai activ în parkinsonismul postencefalitic.
		Bronhodilatatoare	Bromura de ipratropium (Atrovent®).	În astmul bronşic, sub formă de aerosoli.	Flacon presurizat (spray) sau soluţie inhalatorie.
			Tiotropium (Spiriva®).	În bronhopneumopatia cronică obstructivă.	Pulbere inhalatorie.

eliberarea de catecolamine din medulosuprarenală, din unele zone reflexogene din SNC, din centrii bulbari şi placa terminală motorie din muşchi. În a doua fază, determină paralizia acestor formaţiuni. Există o **intoxicaţie acută cu nicotină,** manifestată prin sialoree, greaţă, vărsături, diaree, paloare, palpitaţii. În formele grave, apar convulsii şi poate surveni moartea prin paralizie respiratorie. **Intoxicaţia cronică cu nicotină** este o formă de toxicomanie (tabagismul), deoarece nicotina produce dependenţă şi toleranţă [→ Cap.33 – DROGURI, STUPEFIANTE, NARCOTICE]. Efectele ei nocive se instalează în timp: bronşită cronică tabagică; bronhopneumopatie obstructivă cronică, trombarterită obliterantă până la zone de gangrenă la membrele inferioare; creşterea frecvenţei şi a riscurilor de îmbolnăvire într-o serie de afecţiuni: cardiopatie ischemică cronică, infarct miocardic acut, cancer pulmonar, cancer de vezică urinară, ulcer gastroduodenal.

5.3.2. GANGLIOPLEGICELE

Aceste substanţe, cu o toxicitate ridicată, determină paralizii ale ganglionilor vegetativi. Se produce o scădere brutală a tensiunii arteriale, ajungându-se la colaps şi lipotimie. Se asociază constipaţie până la ileus paralitic şi retenţie de urină. În terapeutică a existat cândva un singur medicament folosit din această categorie (indicat pentru realizarea unei scăderi importante a TA), în prezent scos din uz.

SECŢIUNEA a II-a

GHID DE FARMACOTERAPIE

6. MEDICAŢIA APARATULUI DIGESTIV

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Boala Alzheimer = psihoză presenilă şi senilă în care se produce o atrofie parţială a scoarţei cerebrale. Se manifestă prin tulburări de memorie, dezorientare temporo-spaţială, incapacitate de iniţiativă, neglijenţă în igiena personală şi în ţinuta vestimentară, neîndemânare etc. Există – printre ipotezele etiologice – posibilitatea rolului toxic al aluminiului, pătruns în organism, asupra scoarţei cerebrale.

Enkefaline = peptide care acţionează ca neurotransmiţători, având rol în perceperea durerii, motilitate, reglare neuroendocrină etc. Se găsesc – printre alte localizări – în plexurile nervoase şi glandele exocrine ale tractului gastrointestinal.

Helicobacter pylori = bacterie spiralată gram-negativă care determină peste 90% dintre cazurile de ulcer gastroduodenal. Se localizează între epiteliul gastric (sau duodenal) şi stratul de mucus protector care acoperă acest epiteliu, fiind astfel imposibil de depistat prin recoltare cu metodele bacteriologice clasice. Evidenţiat numai prin biopsie de mucoasă sau metode biochimice indirecte.

Muşchiul detrusor al vezicii = muşchi neted situat în peretele vezicii urinare, activat prin sistemul parasimpatic şi care, contractându-se, determină golirea vezicii urinare (deci, actul micţiunii).

Sindromul Zollinger-Ellison = sindrom caracterizat prin apariţia de tumori ale celulelor Langerhans din coada pancreasului. Acestea – secretând din abundenţă gastrină – determină apariţia de ulcere multiple recidivante în stomac şi duoden. Produc hiperaciditate, dureri epigastrice, vărsături, diaree, stare de denutriţie.

x
x x

6.1. MEDICAȚIA ANTIACIDĂ ȘI ANTIULCEROASĂ

6.1.1. ANTIACIDE [A 02 A]

Medicamentele din această grupă sunt *indicate* în ulcerul gastric și duodenal, gastrita hiperacidă și esofagita de reflux. Ele sunt reprezentate prin substanțe alcaline și diferite săruri minerale. Administrarea lor este exclusiv pe cale orală.

6.1.1.1. Compuși de magneziu

Cuprind: **oxid de magneziu** *(Magnesia usta)*; **hidroxid de magneziu; carbonat bazic de magneziu; trisilicat de magneziu.** Aceste medicamente neutralizează acidul clorhidric din sucul gastric. În plus, au și efect laxativ. Sunt *contraindicate* în apendicita acută, în caz de vărsături și în dureri abdominale de cauză neprecizată.

6.1.1.2. Compuși de aluminiu

Sunt reprezentați prin **fosfat de aluminiu și hidroxid de aluminiu,** asociați în preparatul **Alfogel®** (gel oral în plicuri, conținând și pectină). În afară de efectul antiacid, acționează ca astringent și descongestionant al mucoasei gastrice și scade tranzitul intestinal. *Contraindicații:* apendicită acută; constipație cronică; boala Alzheimer.

6.1.1.3. Compuși de calciu

Din această categorie face parte **carbonatul de calciu (Antacid®)** – comprimate. Este și antiacid și antidiareic.

6.1.1.4. Combinații de aluminiu, calciu și magneziu

Preparatele de acest fel sunt numeroase. Un avantaj al asocierii ar consta în faptul că își anulează reciproc efectele nedorite. Dintre ele amintim:

~ **Almagel®**: gel de hidroxid de aluminiu + hidroxid de magneziu (flacoane cu suspensie);

~ **Dicarbocalm®**: carbonat de calciu + carbonat de magneziu + trisilicat de magneziu (comprimate);

~ **Maalox®**: hidroxid de aluminiu + hidroxid de magneziu (comprimate masticabile);

~ **Silicolact®**: trisilicat de magneziu + hidroxid de aluminiu (comprimate).

6.1.1.5. Combinații de antiacide cu antispastice

~ **Calmogastrin®**: hidroxid de aluminiu + extract de belladonna sicc. (comprimate). Asocierea combate spasmul dureros al musculaturii netede și diminuează secreția de acid clorhidric. ***Obs.:*** preparatul nu mai apare în nomenclatorul medicamentelor din România din ultimul an.

6.1.1.6. Bicarbonatul de sodiu ($HNaCO_3$), sub formă de pulbere sau comprimate, este unul dintre cele mai puternice alcalinizante, având și acțiune sistemică. În doze mari poate produce alcaloză.

6.1.1.7. Combinații de antiacide cu bicarbonat de sodiu

~ Preparatul **Ulcerotrat®** (comprimate) conține azotat bazic de bismut, carbonat bazic de magneziu, bicarbonat de sodiu, coajă de crușin, rădăcină de calamus. Se administrează după mese.

6.1.1.8. Combinații de antiacide cu antiflatulante

~ **Epicogel®** este o suspensie în compoziția căreia intră hidroxid de aluminium gel, hidroxid de magneziu și dimeticon (simeticon). Dimeticonul (care intră și în compoziția preparatului **Sab Simplex®**) combate meteorismul abdominal prin îndepărtarea gazelor din intestin.

6.1.2. ANTIHISTAMINICE H_2 [A 02 BA]

Aceste medicamente acționează prin blocarea selectivă a receptorilor histaminici H_2 din mucoasa gastrică, diminuând astfel secreția de acid clorhidric, componentă importantă a sucului gastric și care are principalul rol favorizant în producerea și întreținerea ulcerului. Cele mai utilizate antihistaminice blocante ale receptorilor H_2 sunt:

~ **Cimetidină (Histodil®)**, – comprimate și fiole;

~ **Famotidină (Famodar®; Quamatel®)**, – comprimate și fiole cu pulbere liofilizată solubilă pentru preparat soluție injectabilă;

~ **Nizatidină (Axid®; Nizotin®)** – capsule și fiole injectabile;

~ **Ranitidină (Arnetin®; Zantac®)** – comprimate și fiole injectabile.

Farmacoterapie. Indicațiile antihistaminicelor H_2: ulcer gastric și duodenal; esofagită de reflux; sindrom Zollinger-Ellison; prevenirea ulcerului în tratamente cu AINS; prevenirea hemoragiilor digestive superioare în coma hepatică și în unele intervenții chirurgicale.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: erupții cutanate; diaree; cefalee, astenie, somnolență, mialgii; hipotensiune arterială.

6.1.3. INHIBITOARE ALE POMPEI DE PROTONI [A 02 BC]

Aceste medicamente acționează blocând o enzimă care funcționează ca pompă de hidrogen-ioni și, astfel, împiedică aportul acestora către celulele formatoare de acid clorhidric.

Indicații: ulcer gastroduodenal; eradicarea bacteriei *Helicobacter pylori*; boala de reflux gastroesofagian; sindrom Zollinger-Ellison; leziuni gastroduodenale apărute în urma tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Tabelul 6.1. Clasificarea medicamentelor utilizate în tratamentul ulcerului gastroduodenal

Grupa	Structura chimică sau D.C.I.	Exemple de medicamente
Antiacide	Compuşi de magneziu	Oxid de magneziu (*Magnesia usta*); hidroxid de magneziu; carbonat bazic de magneziu; trisilicat de magneziu.
	Compuşi de aluminiu	Hidroxid de aluminiu; fosfat de aluminiu
	Compuşi de calciu	Carbonat de calciu.
	Combinaţii cu compuşi de aluminiu, calciu şi magneziu	Almagel®; Dicarbocalm®; Maalox®; Malucol®; Gelusil®.
	Bicarbonat de sodiu	
	Combinaţii de antiacide cu bicarbonat de sodiu	Ulcerotrat®.
	Combinaţii de antiacide cu antiflatulante	Epicogel®.
Antihistaminice blocante ale receptorilor H_2	Cimetidină	Cimetidină; Histodil®.
	Famotidină	Famotidin; Famodar®; Quamatel®.
	Nizatidină	Axid®; Nizotin®.
	Ranitidină	Ranitidin; Arnetin®; Zantac®.
Inhibitoare ale pompei de protoni	Omeprazol	Omeprazol; Losec®; Omeran®.
	Esomeprazol	Nexium®.
	Lansoprazol	Lanzap®.
	Pantoprazol	Controloc®.
Medicamente anti-*Helicobacter pylori*	Antibiotice (pe cale orală)	Amoxicilină sau claritromicină asociată cu metronidazol sau preparatul Helicocin®.
Medicamente adjuvante	Subcitrat de bismut	De-Nol®.

Principalele preparate sunt:

~ **Omeprazol (Losec®; Omeran®; Omez®)** – capsule şi pulbere solubilă pentru preparat soluţie injectabilă;

~ **Esomeprazol (Nexium®)** este un izomer al omeprazolului. Are forme pentru administrare orală şi fiole pentru preparat soluţie perfuzabilă i.v.

~ **Pantoprazol (Controloc®)** – comprimate şi pulbere liofilizată pentru preparat soluţie injectabilă.

6.1.4. COMBINAŢII PENTRU ERADICAREA BACTERIEI HELICOBACTER PYLORI [A 02 BD]

~ **Helicocin®** este un preparat care conţine două feluri de comprimate filmate: unele cu amoxicilină, celelalte cu metronidazol. Comprimatele se administrează asociate, în cadrul schemelor terapeutice.

Se utilizează însă şi scheme care asociază câte două (terapia dublă), câte trei (terapia triplă) sau chiar câte patru medicamente (terapia cvadruplă), toate pe cale orală. Exemplu de terapie cvadruplă: amoxicilicină + metronidazol timp de două săptămâni, asociate cu ranitidină + Dicarbocalm (sau Epicogel) timp de o lună. Concomitent, este necesară şi respectarea dietei alimentare recomandate în ulcer.

6.2. ANTISPASTICE ŞI ALTE PRODUSE FOLOSITE ÎN TULBURĂRI FUNCŢIONALE GASTROINTESTINALE [A 03]

Aceste medicamente acţionează prin diminuarea motilităţii şi secreţiilor gastrointestinale. Înlătură, astfel, spasmele musculaturii netede din pereţii tubului digestiv, care survin cu intermitenţe, dar sunt extrem de dureroase. Unele dintre aceste medicamente sunt folosite şi în spasmele tractului genitourinar, care apar în inflamaţii locale, litiază urinară, tumori.

6.2.1. Anticolinergice sintetice

Sunt antispastice neurotrope care, fiind parasimpaticolitice, au reacţii adverse importante. Din acest motiv, sunt *contraindicate* în glaucom, hipertrofie de prostată, retenţie urinară. Din această grupă fac parte:

~ **Mebeverină (Colospasmin®)** – comprimate;
~ **Propantelină** – drajeuri.

6.2.2. Papaverină şi derivaţi

Sunt antispastice musculotrope, *indicate* în colici gastrointestinale, biliare, renale şi în dismenoree.

Cuprind:

~ **Papaverină**, – comprimate şi fiole injectabile.
~ **Drotaverină (No-Spa®)**, – comprimate şi fiole injectabile.

6.2.3. Antiflatulente

Acţionează diminuând gazele din intestin, care produc colici abdominale şi meteorism, iar dacă se acumulează în cantitate foarte mare, pot chiar determina dificultăţi în respiraţie.

~ **Dimeticon (Simeticon, Sab Simplex®)** – comprimate și suspensie orală.

6.2.4. Alcaloizi din belladonna

Au acțiune anticolinergică (parasimpaticolitică). Principalul alcaloid este **atropina**, care scade tonusul și motilitatea musculaturii netede, încetinind tranzitul intestinal și inhibă secrețiile digestive. Atropina acționează ca antagonist și în alte teritorii colinergice: produce bronhodilatație și diminuarea secrețiilor bronșice, combate bradicardia, relaxează mușchiul detrusor al vezicii urinare și contractă sfincterul vezical până la provocarea unei retenții de urină, determină midriază.

~ **Atropină sulfurică** – fiole injectabile.

~ **Butilscopolamină (Scobutil®)** – comprimate și fiole injectabile.

6.2.5. Combinații diverse de anticolinergice cu antispastice, analgezice sau cu alte substanțe

~**Piafen®**: conține metamizol (care este analgezic) + pitofenonă + fenpipramidă (ambele sunt antispastice sintetice musculotrope) – comprimate, fiole injectabile, supozitoare;

~ **Algifen®**: conține metamizol + pitofenonă + fenpipramidă – comprimate, fiole injectabile;

~ **Lizadon®**: conține papaverină + atropină + fenobarbital + propifenazonă (capsule).

6.2.6. Propulsive (prokinetice)

Sunt antagoniste ale dopaminei și acționează stimulând relaxarea pilorului și golirea stomacului.

~ **Metoclopramid** (comprimate și fiole injectabile). *Indicații:* grețuri, vărsături, reflux gastroesofagian, migrenă. Are o importantă *reacție adversă* prin provocarea de tulburări extrapiramidale, în special la copii: tremurături ale extremităților, hipertonie musculară, dificultăți în coordonarea mișcărilor voluntare, mers și postură modificate etc.

~ **Domperidon (Motilium®)**- comprimate. Indicat în special în vărsături la persoane suferinde de boala Parkinson, deoarece produce mai rar tulburări extrapiramidale.

6.2.7. Agoniști enkefalinergici

Acționează restabilind motilitatea fiziologică a tubului digestiv, adică o stimulează dacă este scăzută și combat spasmele. *Indicații:* colon iritabil, dureri abdominale recurente de cauză funcțională (NU în dureri de cauză organică!). În această grupă intră:

~ **Timebutin (Debridat®**,- comprimate și granule pentru suspensie orală).

6.3. ANTIVOMITIVE (ANTIEMETICE) [A 04]

Medicamentele din această clasă acționează prin diferite mecanisme și unele în mod selectiv asupra vărsăturilor de anumite cauze. Antivomitivele reprezintă un tratament simptomatic; tratamentul principal al vărsăturilor trebuie să fie cel etiologic, adică de combatere a bolii de fond, a cauzei care a dus la apariția acestora.

6.3.1. Prokinetice antivomitive

~ **Metoclopramid** și **domperidon** au fost menționate mai sus → **6.2.6. Propulsive (prokinetice).**

6.3.2. Antagoniști ai serotoninei

Agenții din această grupă se comportă ca antagoniști selectivi ai receptorilor serotoninergici (receptorii 5-HT3). *Indicațiile* lor sunt restrânse la vărsăturile produse de medicația citostatică, de terapia prin iradiere și la vărsăturile postoperatorii.

~ **Ondansetron (Osetron®; Emeset®; Zofran®)** se găsesc sub formă de comprimate și fiole pentru injecții i.v. Se administrează imediat înaintea citostaticului emetizant, dar se poate da și în zilele următoare pentru prevenirea vărsăturilor tardive.

6.4. LAXATIVE [A 06]

Sunt substanțe care provoacă eliminarea unuia sau mai multor scaune de consistență normală, fie prin creșterea tranzitului intestinal, fie prin lubrifiere și emulsionare. Se vor deosebi de purgative, care au o acțiune mai intensă, uneori drastică, provocând eliminarea de scaune moi sau chiar apoase. Laxativele au două proprietăți comune: nu se metabolizează în tractul gastrointestinal și nu se absorb din intestin, eliminându-se ca atare odată cu scaunul. Clasificarea lor se face după mecanismul de acțiune. Există [→ Tabelul 6.2]:

~ **laxative lubrifiante**, care acționează prin efect emolient (de înmuiere) asupra scaunului și lubrifiere a mucoasei intestinale: uleiul de parafină;

~ **laxative de contact**, care intensifică peristaltismul intestinal prin iritarea mucoasei. Au un rol important în acest mecanism glicozizii antrachinonici care se găsesc în frunzele și fructele de Senna, dar există și preparate de sinteză: bisacodil, picosulfat de sodiu;

~ **laxative de volum**, care sunt polizaharide hidrofile, având proprietatea de a se îmbiba cu apă, mărind astfel volumul conținutului intestinal. În plus, micșorează și consistența bolului fecal: semințele de Psylla;

Tabelul 6.2. Clasificarea laxativelor

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale	Observații
Laxative lubrifiante	Ulei de parafină	Paragel®	
Laxative de contact	Bisacodil	Bisacodil; Dulcolax®; Stadalax® (drajeuri gastrorezistente).	
	Senna	Regulax® (cuburi masticabile).	Preparat din frunze și fructe de *Cassia senna* și *Cassia angustifolia*, conținând glicozizi antrachinonici.
	Picosulfat de sodiu	Dulcopic® (sol. orală)	
Laxative de volum	Semințe de Psylla (Ispaghula)	Purgolax® (capsule). Se administrează cu o mare cantitate de lichide.	Preparate din semințe uscate de *Plantago ovata*.
		Mucofalk® Orange (granule pentru suspensie orală).	
Laxative osmotice	Lactuloză (dizaharid sintetic din levuloză + galactoză)	Lactulose® (sirop); Duphalac® (sirop)	
	Macrogol	Forlax® (plicuri cu pulbere pentru soluție orală); Sicolax® (granule pentru soluție orală).	Sunt polietilenglicoli, obținuți prin condensarea oxidului de etilen și a apei.
	Combinații conținând macrogol	Endofalk® (pulbere pentru soluție orală).	
Preparate pentru administrare intrarectală	Combinații	Microlax® (gel rectal conținând citrat de Na + sorbitol + laurilsulfoacetat de Na).	
	Supozitoare	Supozitoare cu glicerină.	Există două feluri de supozitoare cu glicerină: pentru adulți și pentru copii.

– **laxative osmotice**, care crescând presiunea osmotică din lumenul intestinal, atrag apă în interiorul acestuia și îi fac conținutul mai fluid: lactuloză, macrogol;

– **preparate pentru administrare pe cale rectală:** geluri, supozitoare.

Indicațiile laxativelor în general: constipația cronică de cauză funcțională (constipația habituală) sau cea determinată de imobilizare prelungită la pat;

pregătirea pentru examene radiologice sau endoscopice (de exemplu, colonoscopia) ale tubului digestiv; pregătire preoperatorie în intervenţiile pe tubul digestiv sau alte operaţii. Uleiul de parafină este indicat în mod special când trebuie evitate eforturile de defecare: hemoroizi, infarct miocardic, stări postoperatorii. Lactuloza se utilizează în encefalopatia porto-hepatică, deoarece scade flora bacteriană producătoare de amoniac (creşterea amoniacului în sânge este responsabilă de fenomenele neuropsihice din coma hepatică).

Contraindicaţii: abdomenul acut incluzând apendicita acută (***Atenţie,*** în apendicită, laxativele pot provoca perforaţie!), ocluzia intestinală, peritonita sau dureri abdominale de cauză neprecizată; vărsături repetate; rectocolita ulcero-hemoragică. Lactuloza este contraindicată în galactozemie şi intoleranţa la fructoză.

6.5. ANTIDIAREICE [A 07]

Agenţii terapeutici din această grupă acţionează fie împotriva florei bacteriene patogene din tractul intestinal, fie inhibând peristaltismul intestinal crescut şi limitând pierderile hidroelectrolitice care se produc prin diaree. Toate aceste medicamente se administrează pe cale orală.

6.5.1. MEDICAŢIA ANTIINFECŢIOASĂ A TUBULUI DIGESTIV [A 07 A]

Principalii germeni bacterieni care provoacă infecţii digestive fie sub formă de gastroenterite, fie sub formă de enterocolite acute sau trenante aparţin familiei enterobacteriaceelor: bacilul Coli (*Escherichia coli*) diferite tulpini patogene (***Atenţie,*** *Escherichia coli* saprofit face parte din flora normală, saprofită, a intestinului gros uman); bacilul *Proteus* (diferite specii); *Salmonella* (diferite specii); *Shigella* (diferite specii); *Yersinia enterocolitica.* Din alte familii fac parte *Campylobacter foetus* şi *Campylobacter jejuni.* Deosebit de rezistent la tratament este *Clostridium difficile* care produce o enterocolită mucomembranoasă postantibiotice şi nu este sensibil la medicaţia uzuală antidiareică, ci numai la vancomicină pe cale orală.

 # Antibiotice şi chimioterapice utilizate în infecţii ale tubului digestiv

Au drept caracteristici spectrul antibacterian selectiv faţă de flora patogenă intestinală şi absorbţia foarte redusă sau nulă din intestin.

~ **Rifaximină (Normix®)** este un antibiotic înrudit cu rifamicina, neabsorbabil din intestin. *Indicaţii:* gastroenterite acute de etiologie bacteriană. *Farmacografie:* se prezintă sub formă de comprimate filmate.

~ **Nifuroxazid (Ercefuryl®),** derivat din nitrofuran, neabsorbabil din intestin, are aceleaşi indicaţii. *Farmacografie:* livrat sub formă de capsule.

~ **Furazolidon** este activ împotriva enterobacteriaceelor şi a unor protozoare. Inconvenientul constă în *reacţiile adverse:* greţuri şi vărsături. Comprimate.

~ **Clorochinaldol (Saprosan®)** are efect asupra enterococului, asupra unor levuri şi protozoare. Drajeuri.

 # Microorganisme antidiareice

Acţiunea acestora se bazează pe fenomenul de competiţie dintre diferitele categorii de germeni (saprofiţi faţă de patogeni).

~ **Ecoflorina** este un produs care conţine mai multe tulpini de bacili lactici vii. Acţionează menţinând echilibrul proceselor de fermentaţie din intestin, refăcând şi echilibrând flora bacteriană afectată de antibioticoterapia orală, combătând efectele germenilor patogeni (*Escherichia coli* patogen, *Salmonella* etc.). *Farmacografie:* soluţie buvabilă în flacoane cu dop dozator.

~ **Saccharomyces boulardi (Enterol®)** este un fungus cu acţiune faţă de unele specii bacteriene şi unele levuri. *Indicaţii:* gastroenterite acute bacteriene, diaree postantibiotice. *Reacţii adverse:* la persoane imunodeprimate, fungusul (care există sub formă de celule vii) poate deveni din agent terapeutic, agent patogen, determinând o infecţie micotică severă!

6.5.2. MEDICAŢIA ADSORBANTĂ [A 07 B]

Aceste medicamente au o bună dispersie a particulelor şi acţionează prin adsorbţia (NU absorbţia!) germenilor patogeni, a toxinelor bacteriene şi a produşilor de degradare a substanţelor cu efecte toxice din intestin, toţi aceştia urmând a fi eliminaţi prin scaun. De notat că adsorbantele intestinale NU sunt solubile în niciun mediu lichid.

~ **Cărbune medicinal** *(Carbo medicinalis)* sub formă de pulbere şi capsule este indicat în acumularea de gaze intestinale şi meteorism abdominal.

~ **Diosmectita (Smecta®)** este o argilă adsorbantă sub formă de pulbere în pliculeţe. Conţinutul acestora se resuspendă în apă (NU este solubilă). *Indicaţii:* diaree de orice etiologie; sindromul de intestin iritabil.

6.5.3. INHIBITORII DE ENKEFALINAZĂ [A 07 X]

Enkefalinaza este o enzimă care degradează enkefalinele. Acestea sunt neurotransmiţătoare şi au, la nivelul tubului digestiv, un rol antisecretor, stimulând absorbţia apei şi electroliţilor. În acest fel, enkefalinele reduc diareea şi împiedică pierderile hidroelectrolitice importante care au loc în gastroenteritele şi enterocolitele severe.

~ **Racecadotril (Hidrasec®)** este inhibitor de enkefalinază, antisecretor intestinal şi antidiareic. Se prezintă ca pulbere pentru soluţie orală şi capsule.

6.5.4. ANTIPROPULSIVE [A 07 D]

Acţionează prin scăderea peristaltismului intestinal (efect constipant).

~ **Loperamid (Imodium®)** este *indicat* în diarei cronice, mai puţin în cele acute (aici numai în caz de persistenţă a unei diarei intense, în pofida trata-

mentului). *Contraindicaţii:* în enterocolite cu scaune sangvinolente şi la copii cu vârsta sub şase ani (poate produce paralizie intestinală = ileus paralitic). Administrare orală.

6.6. ANTIINFLAMATOARE INTESTINALE [A 07 E]

În această grupă intră medicamente utilizate pentru combaterea unor boli inflamatorii cronice, fără etiologie infecţioasă, ale jejunoileonului şi colonului. NU este vorba, prin urmare, despre enterocolite acute de etiologie alimentară, bacteriană, virotică sau parazitară (unde este indicat un tratament etiologic şi antidiareic), ci de boli cu substrat imunoalergic, care se manifestă prin procese inflamatorii locale persistente şi recidivante, cu infiltrarea mucoasei şi modificări ale tranzitului intestinal şi ale scaunelor. De notat că agenţii terapeutici folosiţi în aceste afecţiuni au o absorbţie intestinală redusă sau chiar nulă, permiţând, astfel, exercitarea activităţii pe toată lungimea tractului jejunoileal şi a colonului. Dintre antiinflamatoarele intestinale, unele aparţin clasei corticosteroizilor, altele sunt derivaţi ai acidului aminosalicilic.

~ **Budesonid (Budenofalk®)** este un glucocorticoid cu acţiune locală asupra mucoasei intestinale. Livrat sub formă de capsule gastrorezistente (pentru a fi eliberat numai în intestin) este *indicat* în boala Crohn şi unele colite cronice.

~ **Sulfasalazină (Salazopyrin®** – comprimate filmate gastrorezistente) este un derivat al acidului aminosalicilic (acidul 5-aminosalicilic = mesalazina) pe care îl eliberează în colon. *Farmacoterapie*: este *indicat* în boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, colite cronice. Produce şi *reacţii adverse* mergând până la trombocitopenie, leucopenie, efecte toxice asupra ficatului şi pancreasului.

~ **Mesalazină** (acid 5-aminosalicilic, **Salofalk®**). Se prezintă în forme variate pentru administrare orală şi locală: drajeuri enterosolubile, supozitoare, suspensie rectală, spumă pentru administrare intrarectală. Are aceleaşi *indicaţii* ca sulfasalazina. *Farmacotoxicologie:* poate produce reacţii de hipersensibilitate şi nefrită interstiţială cronică ireversibilă.

Un produs din apicultură folosit ca antiinflamator intestinal este **Propolis (Miprosept®)**, care se prezintă sub formă de extract moale şi supozitoare. Administrarea este locală (intrarectal) cu *indicaţii* în cazuri de afectare inflamatorie anorectală.

6.7. PREPARATE CU ENZIME DIGESTIVE [A 09]

Aceste preparate conţin principalele enzime care – în mod natural – participă la procesul de digestie. Proteinele sunt hidrolizate şi scindate în fragmente de molecule mai mici de către pepsina din sucul gastric, apoi în elementele lor constitutive, aminoacizii, de către tripsină şi chimotripsină, care sunt proteaze

pancreatice. Grăsimile (lipidele) neutre sunt hidrolizate şi scindate în glicerină şi acizi graşi de către lipază, enzimă secretată în organism de pancreas. Glucidele cu moleculă mare (polimeri de glucoză) sunt hidrolizate şi scindate în unităţile lor constitutive, care sunt molecule de glucoză, de către amilază. Această enzimă este conţinută tot în sucul pancreatic. Diferitele preparate conţin enzimele menţionate plus alte componente necesare digestiei. *Indicaţii:* insuficienţă pancreatică exocrină (a secreţiei de enzime); tulburări dispeptice repetate; la bolnavi gastrectomizaţi; în cazuri cu tendinţă la meteorism abdominal repetat. Toate se administrează pe cale orală.

~ **Digestal®** conţine pancreatină cu activitate proteolitică, lipolitică şi amilolitică plus extract de bilă de bou şi hemicelulază (***Atenţie***, NU hemicelulo-ză! Enzimele au terminaţia în „**-ază**", glucidele în „**-oză**").

~ **Festal®** conţine lipază pancreatică, amilază pancreatică, hemicelulază şi bilă de bou uscată şi purificată.

~ **Panzcebil®** conţine enzime pancreatice, bilă de bou uscată şi hemicelulaze. Livrat sub formă de drajeuri gastrorezistente.

~ **Triferment®** conţine tripsină, lipază şi amilază.

~ **Zymogen®** conţine pepsină, lipază, amilază, protează, acid dehidrocolic şi hemicelulază.

6.8. MEDICAMENTE PENTRU AFECŢIUNI HEPATOBILIARE [A 05]

6.8.1. PREPARATE CU ACIZI BILIARI

Aceste medicamente au acţiune coleretică şi colecistokinetică. Ele favorizează absorbţia lipidelor, a colesterolului şi a vitaminelor liposolubile (A, D, E, F, K).

~ **Acid ursodeoxicolic** (**Ursofalk®** – capsule; **Ursochol®** – comprimate). Deoarece favorizează dizolvarea calculilor colesterolici necalcificaţi şi care nu depăşesc 10 mm în diametru, este *indicat* în litiaza biliară cu calculi de colesterol care îndeplinesc aceste condiţii.

6.8.2. PREPARATE CU SĂRURI BILIARE

~ **Colebil®** – drajeuri conţinând bilă de bou uscată + salicilat de soiu + metenamină + ulei de mentă. *Indicaţii:* diskinezii biliare; stază biliară; inflamaţii nesupurative ale căilor biliare; colecistită cronică.

6.8.3. PREPARATE CU ACID DEHIDROCOLIC

~ **Fiobilin®** - comprimate. *Indicaţii:* pentru drenaj biliar postoperator şi pentru facilitarea colecistografiei.

6.8.4. PREPARATE PE BAZĂ DE TERPENE

Acestea sunt uleiuri volatile cu acţiune coleretică şi antispastică. *Indicaţii:* diskinezii biliare; colecistită; profilaxia şi tratamentul litiazei biliare.

~ **Bilichol®** – capsule gelatinoase enterosolubile conținând mentol, mentonă, pinen, borneol, cineol, camfen.

~ **Rowachol®** – capsule și soluție în picături. Compoziție și indicații terapeutice asemănătoare.

6.8.5. MEDICAMENTE HEPATOPROTECTOARE [A 05 B și A 05 C]

Au acțiune trofică și protectoare asupra celulei hepatice, intervin în sinteza unor proteine și scad amoniemia care tinde să crească în insuficiența hepatică.

~ Pe bază de **arginină,** aminoacid esențial cu rol în sintezele hepatice: **Arginină-Sorbitol** – soluție perfuzabilă i.v. Conține aceste două substanțe (aminoacidul esențial + un polialcool derivat din glucoză și fructoză cu efect coleretic și laxativ) și este *indicat* în hepatita cronică, ictere grave și hiperamoniemie.

~ Pe bază de **acid aspartic: Aspatofort®** – fiole pentru administrare i.v. lent și PEV, conținând acid aspartic și vitamina B_6. Aceleași indicații.

~ Pe bază de **acid glutamic: Multiglutin®** – fiole pentru administrare i.v. și PEV.

~ Pe bază de **metionină,** aminoacid esențial cu acțiune lipotropă și de stimulare a funcției antitoxice a hepatocitului: **Metaspar®** – capsule conținând metionină, acid aspartic, vitaminele B_1, B_2, B_6 și PP. *Indicații:* hepatite acute și cronice; steatoză hepatică; hiperlipemie.

~ Pe bază de **silibină,** care este un amestec de trei flavone cu acțiune de stabilizare a membranei hepatocitului: **Silimarină®**- comprimate. *Indicații:* hepatită cronică; intoxicația cu ciuperca otrăvitoare *Amanita phalloides,* pentru combaterea necrozei hepatice.

~ Pe bază de **amestec de plante: Hepatofalk Planta®** – capsule conținând extract de *Sylibum marianum* și alte plante. *Indicații:* hepatită cronică; ciroză; colici biliare.

~ Pe bază de **fosfolipide esențiale,** care intră în structura membranelor celulare și au efect lipotrop. *Indicații:* hepatită cronică; ciroză hepatică; steatoză hepatică; colestază. Preparate din această grupă:

– **Essentiale forte®** – capsule conținând fosfolipide esențiale și vitaminele B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP și E.

– **Farcovit B12®** – capsule moi conținând fosfolipide esențiale, acizi grași polinesaturați, acid orotic, vitamine din complexul B, extract de anghinare.

7. MEDICAMENTE PENTRU BOLI DE NUTRIŢIE SI METABOLISM

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Factorii de coagulare = cei 13 factori care sunt numerotaţi de la I (fibrinogenul) până la XIII (factorul stabilizator al fibrinei = FSF) şi care participă la diferitele faze ale procesului de coagulare.[→ Cap.8 – MEDICAŢIA SÂNGELUI]

Insulină izofan = *NPH (Neutral Protamine Hagedorn) – insulină* = insulină cu acţiune intermediară sub formă de suspensie apoasă tamponată de insulină-zinc şi protamină. Are durata de acţiune în medie de 16 ore.

x
x x

7.1. MEDICAMENTE ANTIOBEZITATE [A 08]

Obezitatea se defineşte ca un exces ponderal prin creştere abundentă a ţesutului adipos. Creşterea se realizează prin depunere în surplus de grăsimi neutre în celulele acestui ţesut. Stabilirea gradului de obezitate se face prin calcularea indicelui de masă corporală (IMC) (lb. engl.: *BMI = body mass index*). Precizăm că valorile normale ale acestuia diferă în funcţie de vârstă.

$$\text{IMC} = \frac{\text{Greutatea corporală (kg)}}{[\text{Înălţimea (m)}]^2}$$

Tabelul 7.1. Stabilirea gradului de obezitate în funcţie de indicele de masă corporală la adulţi

IMC normal la adult	IMC la supraponderali (persoane grase)	IMC în obezitatea de gradul I	IMC în obezitatea de gradul II	IMC în obezitatea de gradul III (obezitatea morbidă)
20-25	25-30	30-35	35-40	Peste 40

De menționat că în tratamentul obezității, rolul principal revine dietei hipocalorice, hipolipidice, hipoglucidice, hiposodate, precum și regimului de viață și de mișcare prin combaterea sedentarismului. Medicația are un rol secundar.

7.1.1. MEDICAMENTE ANTIOBEZITATE CU ACȚIUNE CENTRALĂ

Sunt substanțe înrudite structural cu amfetamina și acționează prin reducerea apetitului:

~ **Amfepramon (Regenon®)** – cu administrare orală.

~ **Sibutramin (Minimacin®)** este în plus și inhibitor al recaptării noradrenalinei și serotoninei, având efect antidepresiv. Prezintă și numeroase *reacții adverse:* aritmii cardiace, HTA, constipație, cefalee, ameteli, parestezii. *Contraindicații:* persoane cu afecțiuni psihice, insuficiență cardiacă, renală sau hepatică, HTA, AVC, hipertiroidism, persoane cu vârsta sub 18 ani și peste 65 de ani. Administrare orală.

7.1.2. MEDICAMENTE ANTIOBEZITATE CU ACȚIUNE PERIFERICĂ

Acestea acționează inhibând lipaza din sucurile digestive și, deci, absorbția lipidelor.

~ **Orlistat,** cu administrare orală.

7.2. MEDICAMENTE ANTIDIABETICE [A 10]

7.2.1. INSULINE ȘI ANALOGI INSULINICI [A 10 A]

Insulina este un hormon cu structură polipeptidică, produs de celulele β din coada pancreasului. Numele ei derivă de la insulele Langerhans, în care sunt grupate aceste celule. Descoperită de savantul român Nicolae Paulescu (dar care nu a numit-o astfel), a fost după puțină vreme atribuită cercetătorilor canadieni Banting și Best, care au primit premiul Nobel și i-au dat denumirea actuală.

Acțiunea principală a insulinei este de scădere a glicemiei prin favorizarea pătrunderii glucozei în celule și stimularea metabolizării ei. Acest mecanism se realizează prin legarea insulinei de receptorii specifici situați pe membrana celulară. În plus, insulina acționează prin creșterea glicogenogenezei hepatice (formă de depozitare a glucozei în ficat) și diminuarea glicogenolizei (adică a descompunerii glicogenului în molecule de glucoză care sunt trimise în circulație). Insulina este deci un hormon hipoglicemiant. Acțiuni antagoniste insulinei au glucagonul (hormon secretat de celulele α din insulele Langerhans), adrenalina (hormon secretat de medulara glandelor suprarenale) și toți derivații corticosteroizi (naturali – cei secretați de corticosuprarenală, precum și cei de sinteză). Aceștia sunt hormoni hiperglicemianți, opuși insulinei.

Atenție, NU este corect spus „zahărul din sânge". Nici vorbă acolo de zahăr (= zaharoză), care este un dizaharid din alimentație! În sânge există glucoză și valoarea acesteia se numește glicemie.

Secreția insulinei se desfășoară după un mecanism de feedback, întâlnit, de altfel, la majoritatea secrețiilor endocrine. Creșterea glicemiei (de exemplu, imediat după un prânz) determină o secreție mai intensă de insulină, tinzând să activeze metabolizarea glucozei și normalizarea concentrației sangvine (glicemia normală = 70-110 mg/dl = 3,8 – 6,1 mmol/l). În situația inversă, de scădere a glicemiei, producția de insulină scade, astfel încât să se mențină o concentrație convenabilă a glucozei sangvine. Secreția fiziologică de insulină include două componente inegale: prima este insulina bazală, secretată aproape tot timpul și care deține un procent de 30-40% din totalul secreției de insulină; a doua este insulina prandială, emisă cu prilejul meselor, ocupând 60-70% din cantitatea totală secretată. De notat că la o glicemie de peste 180 mg/dl, „pragul renal" al glucozei este depășit și apare glicozuria (glucoză în urină, care în mod normal NU trebuie să existe).

Diabetul zaharat este o afecțiune în care scade producția de insulină sau are loc o inactivare a ei, astfel încât glicemia crește la niveluri periculoase, apărând concomitent și o serie de tulburări metabolice (acidoză, cetoză, hiperosmolaritate a plasmei). Rolul insulinei administrate ca medicament este de terapie de substituție (înlocuiește insulina naturală, inexistentă sau inactivată). Există două tipuri de diabet zaharat:
– diabetul zaharat tip 1, insulinodependent, care survine la copii, adolescenți și tineri. În tratamentul acestui tip, insulina este o componentă obligatorie;
– diabetul zaharat tip 2, noninsulinodependent, care apare la adulți cu vârsta peste 40 de ani. În tratamentul acestui tip se utilizează hipoglicemiante orale, insulina fiind indicată doar în cazuri speciale.

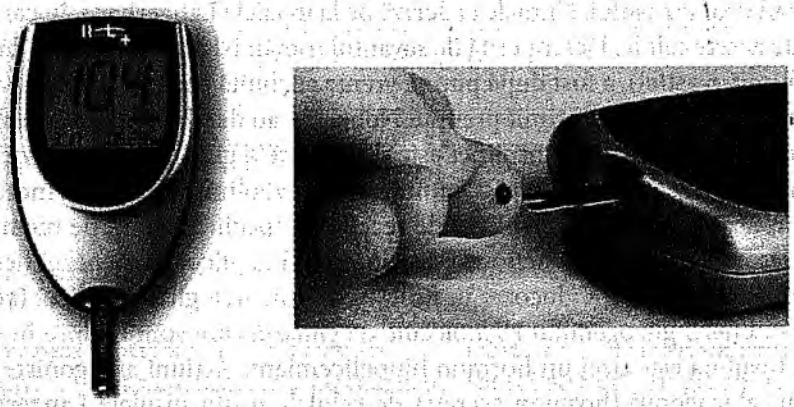

Fig. 11. Glucometru. Bandeleta-test se introduce în aparat după ce s-a impregnat cu o picătură de sânge de la bolnav.

În terapeutică se utilizează insuline bazale (cele cu acțiune intermediară și lentă) și insuline prandiale (cele cu acțiune rapidă). Concentrațiile diferitelor tipuri de insulină folosite în tratament sunt standardizate la două valori: de 40 u.i./ml sau de 100 u.i./ml. Injectarea insulinei se face fie cu seringi fin gradate (în unități și în diviziuni de ml), fie cu pen-uri. Acestea sunt dispozitive de injectare cu forma și mărimea unui stilou, prevăzute cu ac și conținând un cartuș cu insulină din care descarcă doza dorită prin acționarea unor butoane. Viitorul se pare că va fi al pompelor de insulină computerizate, care acționează în raport cu fluctuațiile glicemiei și realizează o terapie bazal-prandială cu infuzie continuă s.c. de insulină. NU pot exista forme de administrare orală a insulinei (ar fi imediat descompuse de sucul gastric!)

În prezent, se folosesc următoarele categorii de insulină, realizate fie prin biotehnologie pe bază de insulină umană, fie prin procedee de semisinteză:

7.2.1.1. Insuline cu acțiune rapidă, notate cu litera **R**, și care aparțin grupului insulinelor prandiale. Efectul lor – după administrarea s.c. – se caracterizează prin instalare rapidă (1/4 – 1 oră), atingerea în scurt timp (1 – 4 ore) a ***peak***-ului (concentrația plasmatică de vârf, concentrația maximă) și acțiune de scurtă durată (6 – 8 ore). Din acest motiv, orice insulină rapidă se administrează s.c. de trei ori pe zi, cu 30 de minute înaintea meselor principale. Administrarea i.v. se face numai în cazurile de comă diabetică (care este de două feluri: comă hiperosmolară și comă acido-cetozică), și are, pe această cale, un efect imediat, dar de durată mai scurtă. Din grupa insulinelor rapide fac parte:

- **Actrapid® HM Penfil**, sub formă de soluție injectabilă a 100 u.i./ml și pen-uri (dispozitive de injectare în formă de stilou);
- **Humulin® Regular (Humulin® R)**, cu aceleași forme de prezentare.

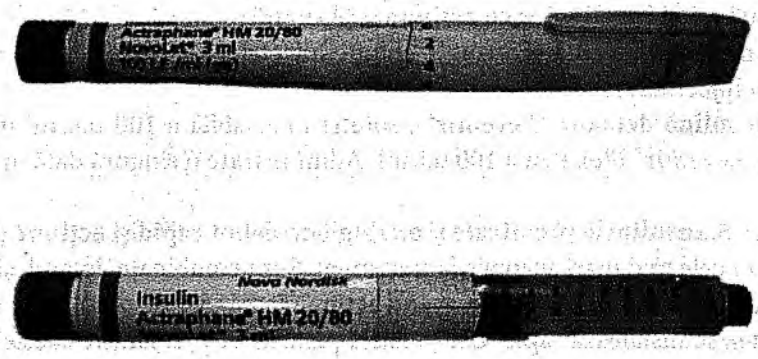

Fig. 12. Dispozitiv «pen» pentru administrarea insulinei.

7.2.1.2. Analogi ai insulinei cu acţiune rapidă, având acelaşi efect ca insulinele prandiale. Aceşti analogi sunt produşi prin tehnologie de ADN recombinant din *Escherichia coli* şi au aceleaşi proprietăţi ca insulinele rapide. Dintre ele menţionăm:

~ **Insulină lisprum (Humalog®),** sub formă de soluţie injectabilă şi pen-uri pentru injecţii;

~ **Insulină aspartum (Novorapid® Flexpen),** soluţie injectabilă a 100 u.i./ml şi pen-uri.

De notat că singurele forme de insulină care pot fi administrate i.v. (în situaţia de urgenţă impusă de coma diabetică) sunt soluţiile de insulină rapidă şi analogii insulinei cu acţiune rapidă (NU şi suspensiile!). Toate celelalte tipuri şi forme de prezentare ale insulinei se administrează numai s.c.

7.2.1.3. Insulinele cu acţiune intermediară şi lentă, notate cu litera **I,** aparţin insulinelor bazale. La acestea, după administrarea s.c., instalarea activităţii începe la 1-2 ore, ***peak***-ul plasmatic este la 4-6 ore şi durata de acţiune se extinde la 10-16 ore. În cazul insulinelor cu acţiune intermediară, sunt necesare două injecţii s.c. în 24 ore. NU este permisă introducerea i.v. a acestor insuline. Din această grupă fac parte:

~ **Humulin® N** – conţinând izofaninsulină – suspensie injectabilă s.c. a 100 u.i./ml şi pen-uri;

~ **Insulatard** – suspensie injectabilă s.c. a 100 u.i./ml şi pen-uri.

Există şi analogi ai insulinei cu acţiune intermediară.

7.2.1.4. Insulinele cu acţiune prelungită (ultralentă), notate cu litera **U,** aparţin insulinelor bazale. Acţiunea lor începe la 1 1/2 – 2 ore de la injectare, ***peak***-ul este atins la 6-8 ore, durata activităţii este de 24 ore şi chiar mai mult. Se administrează s.c. o singură dată în 24 ore. În ultimul timp se folosesc de preferinţă **analogi ai insulinelor cu acţiune prelungită:**

~ **Insulină glargină (Lantus®),** soluţie injectabilă a 100 u.i./ml şi pen-uri (stilouri injectoare);

~ **Insulină detemir (Levemir®),** soluţie injectabilă a 100 u.i./ml în stilou injector **Levemir® Flex Pen** a 100 u.i/ml. Administrare o singură dată în 24 ore.

7.2.1.5. Insulinele premixate şi analogii cu debut rapid şi acţiune prelungită oferă cele mai mari avantaje la tratament. Sunt combinate, în acelaşi flacon existând o insulină rapidă şi una având acţiune lentă, dar de durată, astfel încât activitatea se instalează rapid, dar persistă până la 24 ore. Dintre aceste preparate amintim:

~ **Humulin® M3 (30/70),** conţinând 30% insulină regular + 70% izofan insulină, se prezintă ca o suspensie injectabilă a 100 u.i./ml;

Tabelul 7.2. Clasificarea insulinelor şi principalele lor caracteristici

Tipul de insulină	Denumiri comerciale	Aspectul soluţiei (suspensiei)	Durata de acţiune (după injectarea s.c.)
Insuline prandiale (cu acţiune rapidă)	Humulin® R	Soluţie clară	4-6 ore
	Actrapid HM	Soluţie clară	4-6 ore
Analogi ai insulinei cu acţiune rapidă	Humalog®	Soluţie clară	3-4 ore
	Novorapid	Soluţie clară	4-5 ore
Insuline bazale (cu acţiune intermediară sau lentă)	Humulin® N	Suspensii tulburi; trebuie agitate înainte de injectare	10-16 ore
	Insulatard HM		10-16 ore
Analogi ai insulinei cu acţiune prelungită	Insulină glargină (Lantus®)	Soluţie clară	În funcţie de doză, acţiunea poate dura până la 24 de ore
	Insulină detemir (Levemir®)	Soluţie clară	
Insuline premixate (combinaţii, în acelaşi flacon, de insulină regular cu insulină cu acţiune prelungită; cifrele de lângă denumire arată procentul de insulină regular)	Humulin® M1 Humulin® M2 Humulin® M3 Humulin® M4 Humulin® M5	Toate sunt suspensii tulburi, putând prezenta un depozit pe fundul flaconului. Înainte de injectare, flaconul trebuie bine agitat pentru ca acest depozit să dispară şi suspensia să se omogenizeze.	16-24 de ore, durata fiind cu atât mai lungă cu cât în amestec există un procent mai ridicat de insulină lentă.
	Mixtard®10 HM Mixtard®20 HM Mixtard®30 HM Mixtard® 40 HM Mixtard®50 HM		
	Novomix®		
	Humalog mix®		

~ **Humalog Mix®** (este **insulină lisprum**), suspensie injectabilă 100 u.i./ml;

~ **Novomix®** (este **insulină aspartum**), suspensie injectabilă a 100 u.i./ml şi pen preumplut;

~ **Mixtard®**, suspensie injectabilă a 100 u.i./ml în pen-uri, conţinând insulinele componente în diferite proporţii: **Mixtard® 10 HM** = insulină rapidă 10% + insulină lentă 90%; **Mixtard 20® HM** = insulină rapidă 20% + insulină lentă 80% etc.

Din cauza riscului de supradozare a insulinei şi de apariţie a hipoglicemiei consecutive (care poate ajunge în cazurile grave la comă hipoglicemică), tratamentul cu insulină se face sub controlul permanent (monitorizarea) glicemiei. Astăzi, această dozare poate fi efectuată de oricare pacient. Aparatul computerizat, numit **glucometru**, este aproximativ de forma şi mărimea unui telefon celular. Se introduce o bandeletă absorbantă cu o picătură de sânge a bolnavului în aparat şi acesta afişează în câteva secunde glicemia. O valoare deosebită are şi dozarea hemoglobinei glicozilate din hematii (Hb A_{1c}), a cărei creştere este semnificativă pentru lipsa de activitate a insulinei (valoarea normală a Hb A_{1c} este 4,6-6,2% din Hb totală). Determinarea glicozuriei (dozarea glucozei în urină) nu mai este necesară în cazul utilizării metodelor menţionate. În absenţa lor are oarecare valoare, indicând creşterea corespunzătoare a glucozei din plasmă (creştere care determină o mărire paralelă a glicozuriei).

Tehnica de administrare a insulinei *(în atenţia asistenţilor medicali)*

Injectarea insulinei se face strict subcutanat, pensându-se pielea între două degete, astfel încât să existe siguranţa că acul nu pătrunde în muşchi. Se şterge locul de injectare cu o compresă sterilă uşor înmuiată în puţin ser fiziologic steril. Regiunea poate fi aseptizată şi cu alcool de 70°, dar atunci trebuie aşteptat un timp până se usucă perfect, deoarece alcoolul inactivează insulina. Acul va avea o înclinare de aproximativ 45° faţă de planul pielii. Zonele de injectare vor alterna de la o injecţie la alta, astfel: prima injecţie se face în regiunea externă a unui braţ; a doua în regiunea externă a celuilalt braţ; apoi într-o regiune laterală a peretelui abdominal; urmează regiunea laterală din partea opusă a peretelui abdominal; apoi regiunea externă a unei coapse, urmată de regiunea externă a celeilalte coapse; o regiune fesieră (subcutanat, NU în muşchiul fesier!); cealaltă regiune fesieră (tot s.c.). Această alternare evită formarea unor noduli lipodistrofici care ar risca să apară după numeroasele injecţii cu insulină pe care le face bolnavul. Perioadele de administrare a insulinei: pentru cele cu acţiunea rapidă sunt de trei ori pe zi, cu 1/2 de oră înaintea meselor principale; pentru cele cu acţiune intermediară: de două ori pe zi, cu 1/2 de oră înaintea a două mese importante, dar intervalul dintre injecţii să fie de aproximativ 12 ore; pentru insulinele premixate: o singură injecţie pe zi, cu 1/2 de oră înaintea mesei de prânz. La stabilirea dozelor de insulină se ţine seama de valorile glicemiei determinate de trei ori pe zi cu glucometrul.

7.2.2. ANTIDIABETICE (HIPOGLICEMIANTE) ORALE [A 10 B]

Antidiabeticele orale se utilizează în tratamentul diabetului zaharat tip 2, noninsulinodependent, deci în diabetul zaharat al adulţilor de peste 40 de ani. Ele sunt net *contraindicate* în diabetul zaharat tip 1 (diabetul insulinodependent,

întâlnit la copii, adolescenți și tineri). În anumite situații (comă diabetică, diabet zaharat însoțind stări infecțioase grave, intervenții chirurgicale), hipoglicemiantele orale sunt contraindicate și înlocuite pentru o perioadă cu insulina.

7.2.2.1. Sulfamide antidiabetice

Acestea sunt derivate de sulfoniluree, *indicate* în diabetul zaharat tip 2, noninsulinodependent. Ele acționează prin eliberarea insulinei existente în celulele β din insulele Langerhans și prin diminuarea glicogenolizei. Dintre sulfamidele antidiabetice menționăm:

~ **Tolbutamida,** care este o sulfamidă antidiabetică și hipoglicemiantă, acționând prin stimularea secreției pancreatice de insulină și având un efect de 8-10 ore. *Contraindicații:* diabet zaharat juvenil, diabet în stadiul de acidocetoză, diabet la persoane cu febră, cu infecții sau cu traumatisme; în sarcină, în insuficiență hepatică, insuficiență tiroidiană. *Reacții adverse:* hipoglicemie; greață, epigastralgii, diaree, icter colestatic; anemie aplastică, leucopenie, trombocitopenie. Administrare orală în 2-3 prize zilnice;

~ **Glibenclamid**: administrare orală în 1-2 prize zilnice, cu 1-2 ore înainte de masă;

~ **Glipizid**: administrare orală în 1-2 prize zilnice, cu 15-20 de minute înainte de masă;

~ **Gliclazid**: administrare orală progresivă de la o zi la alta;

~ **Glimepirid**: administrare într-o singură priză pe zi.

7.2.2.2. Biguanide

Acestea acționează blocând absorbția intestinală a glucozei, scăzând neoglucogeneza (producerea de glucoză în organism din aminoacizi, printr-un anumit lanț de reacții metabolice), scăzând glicogenoliza (eliberarea de glucoză din glicogenul hepatic și muscular).

~ **Metformin (Diguan®; Meguan®)** este cea mai utilizată biguanidă. Se administrează oral, în 2-3 prize, în timpul sau după mese. *Indicată* în special în diabetul zaharat asociat cu obezitate. *Contraindicații:* sarcină; persoane vârstnice; insuficiență cardiacă, hepatică sau renală; acidoză metabolică, comă diabetică.

Există preparate farmaceutice în care se asociază metformin cu sulfamide antidiabetice sau metformin cu tiazolidindione.

7.2.2.3. Tiazolidindione (Glitazone)

Aceste substanțe acționează scăzând rezistența (adică blocarea efectului) față de insulină în țesutul muscular, țesutul adipos și ficat. De regulă, se asociază cu metformin. Menționăm din acest grup:

~ **Rosiglitazon**: administrare orală în 1-2 prize zilnice;

~ **Proglitazon**: administrare într-o singură priză zilnică.

7.2.2.4. Gliptine

Sunt substanţe care prin inhibarea anumitor enzime produc creşterea unor hormoni endogeni cu efect hipoglicemiant. Aceşti hormoni (peptidul 1-glucagon like şi peptidul insulinotrop dependent de glucoză) activează secreţia de insulină (care este hipoglicemiantă) şi blochează secreţia de glucagon (care este hiperglicemiant), realizând, astfel, scăderea glicemiei. Dintre gliptine menţionăm:

~ **Sitagliptin**, cu administrare orală o singură dată pe zi.

7.2.2.5. Glinide

Aceste medicamente stimulează secreţia de insulină din celulele β-pancreatice. Menţionăm:

~ **Repaglinid (Novonorm®)**: administrare orală cu 10-15 minute înaintea fiecărei mese principale. Se asociază adesea cu metformin.

Important. Trebuie neapărat să precizăm că oricât de corect ar fi un tratament cu antidiabetice, dieta alimentară are un rol fundamental în menţinerea compensată a diabetului zaharat, astfel încât bolnavul să aibă posibilitatea unei activităţi apropiate de cea normală şi să nu rişte complicaţii. Dietoterapia în diabetul zaharat are unele restricţii comune pentru ambele tipuri de diabet, dar prezintă şi diferenţe în funcţie de tipul diabetului şi de vârsta bolnavului.

7.3. MEDICAŢIA HIPOLIPEMIANTĂ [C 10]

Medicamentele din această grupă au acţiunea de a scădea concentraţia lipidelor (= lipidemia) care au crescut în mod patologic în plasma sangvină.

Creşterea lipidemiei se produce fie în contul grăsimilor neutre din sânge (trigliceridele), fie în contul colesterolului, fie prin creşterea ambelor. În toate cazurile, hiperlipidemia şi hipercolesterolemia reprezintă un mare risc pentru aparatul cardiovascular prin formarea plăcilor de aterom pe peretele arterial (= aterogeneză, ateromatoză). O placă de aterom este alcătuită din ţesut conjunctiv fibros, depozite de trigliceride şi de colesterol şi impregnare cu săruri de calcar. Dimensiunile plăcilor sunt variabile, dar pe arterele mari pot ajunge la 10-20 cm lungime. Prin apariţia acestor plăci, arterele îşi pierd una dintre cele mai importante proprietăţi ale lor – elasticitatea, realizând o condiţie pentru apariţia hipertensiunii arteriale şi chiar pentru riscul de ruptură a vasului. În plus, reprezintă o condiţie favorizantă pentru producerea de trombusuri arteriale. În unele organe, asemenea trombusuri (sau fragmente desprinse din ele şi antrenate în circulaţie = embolusuri) produc tulburări extrem de grave: în arterele coronariene determină infarctul de miocard; în vasele cerebrale produc accidentul vascular (AVC) ischemic. Reducerea lipemiei crescute şi a hipercolesterolemiei scade riscul de apariţie a acestor afecţiuni.

Dată fiind utilizarea medicamentelor hipolipemiante în bolile cardiovasculare, în majoritatea lucrărilor, hipolipemiantele apar la medicaţia aparatului cardiovascular.

7.3.1. STATINELE

Acţionează prin inhibarea unei enzime, hidroxi-metil-glutaril coenzima A (HMG Co A)-reductaza, care participă la sinteza colesterolului în ficat. Prin această acţiune, colesterolemia scade, în special fracţiunea cea mai aterogenă a sa („colesterolul rău"), care este LDL-colesterolul (= *low density lipoprotein cholesterol*). Dintre statine menţionăm:

~ **Simvastatin (Simcor®; Zocor®)**, care este *indicat* în hipercolesterolemie şi hiperlipidemie, la bolnavi cu bypass coronarian, în accident vascular cerebral (AVC) ischemic. *Contraindicaţii:* sarcină; insuficienţă hepatică. Administrare orală;

~ **Lovastatin (Medostatin®)** şi **Atorvastatin (Sortis®)**: aceleaşi caracteristici.

7.3.2. FIBRAŢII

Acţionează scăzând trigliceridele din plasmă şi crescând fracţiunea de colesterol antiaterogenă („colesterolul bun") care este HDL-colesterolul (= *high density lipoprotein cholesterol*). Sunt *contraindicaţi* în sarcină şi în insuficienţa hepatică. Dintre fibraţi amintim:

~ **Bezafibrat**: administrare orală;

~ **Fenofibrat (Lipanthyl®; Lipofib®)**: administrare orală.

7.3.3. ACIDUL NICOTINIC şi DERIVAŢII SĂI

Acţionează scăzând trigliceridele din ser şi crescând fracţiunea de colesterol antiaterogenă.

~ **Acidul nicotinic (vitamina B_3)** inhibă eliberarea de acizi graşi din ţesutul adipos. Administrare orală.

~ **Acipimox (Olbetam®)** este indicat în hiperlipoproteinemia tip II şi tip III. Administrare orală.

7.3.4. DERIVAŢII DE ACIZI GRAŞI TIP OMEGA 3.

~ **Omacor®**: este *indicat* în prevenirea secundară a infarctului de miocard. Administrare orală.

7.4. VITAMINE [A 11]

Clasificarea naturală a vitaminelor le împarte în două grupe: vitamine liposolubile şi vitamine hidrosolubile. La acestea se adaugă factorii vitamin-like care – la fel ca vitaminele – au un important rol funcţional, acţionând în cantităţi mici. Industria farmaceutică modernă a realizat ca unele dintre vitaminele liposolubile să fie disponibile şi consumabile şi în forma hidrosolubilă. Din motive didactice vom păstra, totuşi, clasificarea lor naturală → Tabelul 7.3.

Tabelul 7.3. Clasificarea naturală a vitaminelor [A 11]

Grupa	D.C.I.	Sinonime internaţionale	Observaţii
Vitamine liposolubile	Vitamina A	Retinol; axeroftol	Este preparată industrial şi în formă hidrosolubilă 1 u.i. = 0,3 μg 1 μg = 3,33 u.i.
	Vitamina D_2	Ergocalciferol	1 u.i. = 0,025 μg; 1 μg = 40 u.i.
	Vitamina D_3	Colecalciferol	
	Vitamina E	Tocoferol	Se dozează în mg
	Vitamina F	Amestec de acizi graşi esenţiali polinesaturaţi *(PUFA = poly- unsaturated fatty acids)*: acidul linoleic, acidul linolenic şi acidul arahidonic	
	Vitamina K	Naftochinonă	Preparatul hidrosolubil = Fitomenadion Se dozează în mg
Vitamine hidrosolubile (cuprind grupul de vitamine B plus vitaminele C şi P)	Vtamina B_1	Tiamină; aneurină	Se dozează în mg
	Vitamina B_2	Riboflavină; lactoflavină	În mg
	Vitamina B_3 sau vitamina PP	Niacină; nicotinamidă; acid nicotinic	În mg
	Vitamina B_4	Adenina	În mg
	Vitamina B_5	Acid pantotenic	În mg
	Vitamina B_6	Piridoxină	În mg
	Vitamina B_8	Vitamina H; biotină	În mg
	Vitamina B_9	Acid folic	În mg
	Vitamina B_{12}	Ciancobalamină	Se dozează în μg (mcg)
	Vitamina C	Acid ascorbic	Se dozează în mg
	Vitamina P (clasificată la bioflavonoide)	Rutosid; rutin	În mg
Factori vitamin-like	Bioflavonoide	Rutin; rutosid; vitamina P	În mg
	Carnitina	Levocarnitina	În mg
	Colina		În mg

FUNCȚIILE VITAMINELOR ÎN ORGANISM și FARMACOTERAPIA CU VITAMINE

7.4.1. VITAMINELE LIPOSOLUBILE

~ **Vitamina A (retinol)** este vitamina antixeroftalmică, intră în compoziția rodopsinei (purpurul retinian) care se găsește în celulele cu bastonaș din retină. Aceste celule sunt foarte sensibile la lumină, ele asigură vederea crepusculară și nocturnă, fără a putea preciza detaliile și culorile (funcții care revin celulelor cu conuri din retină). În plus, asigură regenerarea țesuturilor epiteliale din piele și mucoase și stimulează procesul de creștere la copii. *Carența de vitamină (hipovitaminoza) A* duce la scăderea acuității vizuale nocturne, uscarea globului ocular (xeroftalmie), degenerescența corneei (keratomalacie), piele aspră și solzoasă (hiperkeratoză), încetinirea creșterii la copii. Carotenul (din morcovi și roșii) este provitamina A. *Excesul de vitamină (hipervitaminoza) A* determină crize de cefalee, alopecie, descuamarea pielii, unghii friabile, tentă portocalie a pielii (carotenodermie). *Farmacoterapie. Indicații:* scăderea acuității vizuale la întuneric; unele dermatite; sindroame de malabsorbție; hepatită cronică; întârzierea creșterii la copii.

~ **Vitaminele D_2 (ergocalciferol) și D_3 (colecalciferol)** sunt vitamine antirahitice, cresc absorbția intestinală a calciului și stimulează fixarea lui în oase. Au un oarecare rol și în prevenirea cariilor dentare. De menționat că vitamina D_2 poate fi sintetizată în piele (producție endogenă) sub acțiunea razelor ultraviolete din spectrul solar sau produse cu lampă de cuarț. *Hipovitaminoza D* provoacă la copii rahitismul carențial, iar la adulți osteoporoza și osteomalacia. *Hipervitaminoza D* produce hipercalcemie, calcificări renale, poliurie, polidipsie. *Farmacoterapie. Indicații:* profilaxia și tratamentul rahitismului carențial la copii, osteoporoză, osteomalacie, hipoparatiroidism, TBC cutanată.

~ **Vitamina E (tocoferol)** este vitamina fertilității, are rol trofic și energizant pentru țesutul muscular, precum și efect antioxidant. *Carența de vitamină E* poate duce la scăderea fertilității, avort spontan, tulburări neuromusculare, anemie. *Farmacoterapie. Indicații:* distrofii musculare; unele dermatoze; sterilitate; iminență de avort; avorturi repetate.

~ **Vitamina F** (formată din **acizi grași polinesaturați: acidul linoleic, linolenic și arahidonic**) are rol în troficitatea normală a tegumentului. *Carența* duce la apariția eczemei și a unor tulburări trofice cutanate. *Farmacoterapie. Indicații:* eczeme; ulcerații atone ale pielii.

~ **Vitamina K (naftochinonă)** este vitamina antihemoragică, dirijează sinteza protrombinei (factorul II al coagulării), a proconvertinei (factorul VII) și a factorului Stuart-Prower (factorul X). Există și o producție endogenă de vitamina K în colon, sub acțiunea florei bacteriene saprofite (în special *Escherichia*

coli saprofit). *Carența de vitamină K* întâlnită la nou-născut (în primele zile, el neavând flora bacteriană în colon care să o sintetizeze) produce boala hemoragică a NN. La adult, apare în sindroame de malabsorbție și în ictere obstructive, determinând fenomene hemoragice: epistaxis, gingivoragii, metroragii, hemoragii digestive, sângerări postoperatorii. *Farmacoterapie. Indicații:* sindroame hemoragice prin deficit de protrombină; antidot în supradozarea anticoagulantelor cumarinice; boala hemoragică a NN prin deficit de protrombină și proconvertină.

7.4.2. VITAMINELE HIDROSOLUBILE

~ **Vitamina B_1 (tiamină, aneurină)** are rol în buna funcționare a miocardului, a sistemului nervos central și periferic. *Carența* duce la polineuropatie, ataxie, nistagmus, tulburări de ritm cardiac, constipație.

Farmacoterapie. Indicații: polineuropatii; nevralgii diverse; hipertiroidism; diabet zaharat; etilism cronic.

~ **Vitamina B_2 (riboflavină, lactoflavină)** contribuie la troficitatea normală a pielii și în special a mucoaselor. *Carența* produce dermatită seboreică, inflamația buzelor (keilită), a limbii (glosită), precum și neuropatie periferică. *Farmacoterapie. Indicații:* stomatite; glosită; eczeme; alte dermatoze; keratite; conjunctivite; anemie microcitară prin deficit de glutation-reductază; methemoglobinemie congenitală.

~ **Vitamina B_3 (vitamina PP, nicotinamidă, niacină)** este vitamina antipelagroasă (în prezent NU se mai semnalează cazuri de pelagră în țara noastră!). Are rol în metabolizarea proteinelor, reglarea TA, funcționarea normală a SNC. *Carența* determină anorexie, colici abdominale, diaree, dermatită fotosensibilă cu eritem și flictene; tulburări neuropsihice cu agitație, confuzie, chiar delir. *Farmacoterapie. Indicații:* unele afecțiuni ale pielii și mucoaselor; hiperlipemii; vasculopatii periferice și tulburări circulatorii; boala de iradiere.

~ **Vitamina B_5 (acid pantotenic)** are rol în metabolizarea grăsimilor, troficitatea pielii, a unor mucoase și a părului; menține randamentul fizic. *Carența* determină cefalee, mialgii, stare depresivă, anorexie. *Farmacoterapie. Indicații:* stomatite; glosită; unele dermatoze; hepatită cronică.

~ **Vitamina B_6 (piridoxină)** intervine în coordonarea nervoasă și troficitatea unor mucoase; în hematopoieză; în menținerea LDL-colesterolului (care are efect aterogen) în limite normale. *Carența* produce neuropatie periferică, astenie, stomatită, glosită, anemie hipocromă microcitară; la nou-născuți și sugari mici determină convulsii și homocistinurie. *Farmacoterapie. Indicații:* unele afecțiuni ale pielii și mucoaselor; stări depresive; anemii; boala de iradiere; nevrite; medicament de protecție la bolnavii tratați cu isoniazidă; convulsii piridoxino-deficitare la sugarii mici.

Tabelul 7.4. Diferite produse farmaceutice conținând vitamine și formele lor de prezentare

Vitamina	Forme pentru administrare orală	Forme pentru administrare injectabilă
Vitamina A	Vitamina A (capsule gelatinoase, sol. uleioasă buvabilă); Sicovit A (drajeuri).	Vitamina A hidrosolubilă (fiole inj. i.m.). Sicovit A (fiole inj. i.m.).
Vitamina D_2 (ergocalciferol)	Sicovit D2 (fiole buvabile); Sterogyl® (soluție de uz intern); Ulei de pește cu vitamina D (capsule moi)	Sicovit D_2 (fiole inj.).
Vitamina D_3 (colecalciferol)	Alpha D_3® (capsule gelatinoase); Sicovit D3 (fiole buvabile); Vigantol Oel® (sol. uz intern – picături); Vigantoletten® (comprimate)	Sicovit D_3 (fiole inj. i.m.).
Vitamina E	Vitamina E (capsule moi); Sicovit E (capsule); Vitamina E forte (capsule gelatinoase).	Vitamina E (fiole inj.).
Vitamina K		Fitomenadion (fiole inj.)
Vitamina B_1	Sicovit B_1 (comprimate).	Sicovit B_1 (fiole inj. i.m.).
Vitamina B_2		Riboflavin fosfat (fiole inj.).
Vitamina B_3 (vitamina PP)	Acid nicotinic (comprimate).	Acid nicotinic (fiole inj.)
Acid pantotenic	Pantotenat de calciu (comprimate pentru supt).	Pantotenat de calciu (fiole inj)..
Vitamina B_6	Sicovit B_6 (comprimate)	Vitamina B_6 (fiole inj.) Sicovit B_6 (fiole inj.)
Acid folic	Acifol® (comprimate); Tifol® (comprimate)	
Vitamina B_{12}		Sicovit B_{12} (fiole inj.)
Vitamina C	Vitamina C (comprimate masticabile, compr. eff.); Vitamina C Eff. Instant (plicuri cu pulbere eff.); Ascovit (comprimate); Cebion® (tabl.efervescente. a 1 g); Sicovit C® (comprimate); Redoxon® (compr. masticabile; compr.eff.; sol. uz int.);	Sicovit C (fiole inj.); Redoxon® (fiole inj.)
Bioflavonoide (rutosid în combinații)	Rutinoscorbin® (comprimate filmate conținând rutin + vit.C); Tarosin (comprimate conținând rutin + vit. C)	
Carnitină	Carnitene® (compr. masticabile, sol. uz int.); Miocor® (sol. uz intern)	Carnitene® (fiole inj.)

~ **Vitamina B_8 (biotină)** are rol în troficitatea pielii şi fanerelor, menţinerea nivelului normal al glicemiei şi colesterolemiei, al tonusului muscular. *Carenţa* determină mialgii, hipotonie musculară, dermatită seboreică, păr friabil, glosită, anorexie, greaţă, vărsături, hipercolesterolemie.

~**Vitamina B_9 (acid folic)** participă la sinteza proteinelor şi la hematopoieză. *Carenţa* produce anemie megaloblastică, glosită, cheilită, diaree. *Farmacoterapie. Indicaţii:* anemie megaloblastică Biermer; anemii macrocitare; leucopenii; status post-gastrectomie; sarcină.

~ **Vitamina B_{12} (ciancobalamină)** luată pe cale orală este activată în organism numai prin combinarea cu un factor intrinsec produs de mucoasa gastrică. Din acest motiv, în scop terapeutic se administrează numai injectabil i.m. Are rol în hematopoieză şi în buna funcţionare a sistemului nervos. *Carenţa* determină anemie megaloblastică (anemia pernicioasă Biermer), polineuropatie, glosită Hunter. *Farmacoterapie. Indicaţii:* polineuropatie; nevrite; nevralgie de trigemen; anemie megaloblastică Biermer; hepatită cronică şi ciroză hepatică; bolnavi gastrectomizaţi.

~ **Vitamina B_{15} (acid pangamic)** intervine în procesele metabolice şi este antioxidantă. *Carenţa* poate produce tulburări cardiace, nervoase şi endocrine.

~ **Vitamina C (acid ascorbic)** este vitamina antiscorbutică (scorbutul ca boală apare actualmente extrem de rar!). Vitamina C creşte randamentul fizic şi intelectual, măreşte rezistenţa la infecţii, întăreşte pereţii vasculari, are efect antioxidant. *Carenţa* scade capacitatea la efort şi imunitatea; pot apărea leziuni distrofice dentare şi fenomene hemoragice: gingivoragii, peteşii bucale, hematoame subperiostale; anemie; hipotensiune arterială. *Farmacoterapie. Indicaţii:* infecţii bacteriene sau virotice (profilactic în epidemii de boli respiratorii); anemii carenţiale; osteoporoză; convalescenţă; astenie; sindroame hemoragice prin vasculopatii; intoxicaţii cu substanţe methemoglobinizante (anilină, nitraţi, nitriţi); sarcină; perioade de efort sporit fizic sau intelectual.

~ **Vitamina P (rutosid)** este vitamina permeabilităţii capilare. Consolidează rezistenţa acestora. *Carenţa* determină hemoragii capilare. *Farmacoterapie. Indicaţii:* hemoragii capilare retiniene, digestive, renale; varice; hemoptizii; hemoroizi.

~ **Carnitina (levocarnitina; Miocor®)** este o trimetilbetaină, considerată factor *„vitamin-like"* (asemănător vitaminelor). Are rol în oxidarea acizilor graşi. Carenţa în carnitină determină supraîncărcarea cu lipide a unor ţesuturi; apar tulburări musculare, hepatice, precum şi o cardiomiopatie. *Indicaţii:* tratament de fond în infarct miocardic, angină pectorală, insuficienţă cardiacă cronică, insuficienţă circulatorie periferică, stare de astenie persistentă. Administrare orală.

Tabelul 7.5. Diferite asociaţii ale vitaminelor

Asociaţii	Forme orale	Forme injectabile
Asociaţii de vitamine	Pikovit® (sirop conţinând 9 vitamine); Sana-Sol® (sirop cu 10 vitamine); Vitamina A + D_2 (capsule gelatinoase, drajeuri); Vitamina B complex (sirop conţinând 5 vitamine din grupul B).	Milgamma N® (fiole inj. i.m. conţinând vit. B_1, B_6, B_{12} + lidocaină).
Asociaţii de vitamine + minerale şi alte substanţe	Additiva Calcium + Vit. D_3® (plicuri cu pulbere efervescentă). Cal-C-Vita® (compr. efervescente cu vit. C, colecalciferol, vit. B_6, acid citric, calciu). Calcium effervescent (plicuri cu Ca + colecalciferol + acid ascorbic). Centrum Junior (compr. masticabile conţinând 13 vitamine + 11 elemente minerale). Eurovita® A + E forte (capsule moi conţinând retinol + tocoferol). Fluor Vigantoletten® (drajeuri conţinând vit. D_3 + fluorură de Na). Ginsavit® (caps. conţinând extract de Ginseng + 12 vitamine + Ca, Cu, Fe, K, Mn, Mg, P, Zn). Magne B_6® (drajeuri sau fiole cu sol. buvabilă cu Mg + vit. B6). Milgamma N® (caps. conţinând vit. B_1, B_6, B_{12} + lecitină + Ca). Multibionta® plus Mineral (draj. cu 11 vitamine + Fe, Mn, Cu, Zn). Pikovit® (draj. conţinând 10 vitamine + Ca, P); Supradyn® (compr. efervescente cu 10 vitamine + Ca, Fe, Cu, Mg, Mn, Cu, Mo).	

7.5. SUBSTANŢE MINERALE [A 12]

Rolul substanţelor minerale în organism este multiplu, ele fiind indispensabile bunei funcţionări a organelor şi aparatelor, chiar dacă unele sunt necesare în cantităţi foarte mici. Sursa de bază pentru obţinerea de săruri minerale o reprezintă alimentele, care constituie şi modul fiziologic de procurare a lor. Elementele minerale la care aportul zilnic este de câteva grame aparţin categoriei de macroelemente (calciu, fosfor, sodiu, potasiu, clor). Elementele minerale al căror necesar zilnic este de ordinul miligramelor sau chiar al microgramelor sunt microelemente sau oligoelemente (fier, cupru, zinc, cobalt, iod, fluor, mangan, seleniu). Există situaţii – generate de cauze patologice – în care sursele alimentare fie că sunt inutilizabile (afecţiuni ale aparatului digestiv), fie că sunt insuficiente (în legătură cu vârsta, cu stări fiziologice deosebite, cu unele boli etc.). În aceste cazuri este necesară suplimentarea aportului de minerale cu preparate medicamentoase.

7.5.1. MACROELEMENTE MINERALE

 # Calciul (Ca) este un element chimic cu caracter metalic, având următoarele roluri principale în organism:
– rol plastic (structural), intrând – sub formă de fosfat tricalcic – în compoziţia ţesutului osos şi în compoziţia dentinei;
– rol funcţional, prin componenta sa ionică din plasmă (Ca^{++}), menţinând în limite normale excitabilitatea neuromusculară;
– rol în coagularea sângelui, mecanism în care intervine în mod catalitic (în cantităţi extrem de mici, NU există tulburări de coagulare în hipocalcemie), fiind desemnat de unii autori drept factorul IV al coagulării;
– acţiune antiinflamatorie şi desensibilizantă.

Deficitul de calciu produce osteoporoză, osteomalacie, pierderi dentare, spasmofilie sau chiar crize de tetanie (contracturi musculare involuntare).

Indicaţii ale calciterapiei: sarcină; alăptare; tetanie rahitigenă; spasmofilie; adjuvant în rahitism; osteoporoză; pentru consolidare după fracturi osoase; boala serului; reacţii alergice de diferite tipuri.

Tabelul 7.6. Conţinutul în calciu al diferitelor săruri utilizate în terapeutică

Sarea de calciu	Calciu elemental (mg la 1 g de sare)	mEq de calciu la 1 g de sare	mmol de calciu la 1 g de sare
Carbonat de calciu	400 mg	20 mEq	10 mmol
Clorură de calciu	270 mg	13,5 mEq	6,75 mmol
Fosfat de calciu	390 mg	19,5 mEq	9,75 mol
Glubionat de calciu	64 mg	3,2 mEq	1,6 mmol
Gluceptat de calciu	82 mg	4,1 mEq	2,05 mmol
Gluconat de calciu	90 mg	4,5 mEq	2,25 mmol
Lactat de calciu	130 mg	6,5 mEq	3,25 mmol

Preparate medicamentoase de calciu (singur sau în diferite asociaţii) disponibile în farmacii:

– **Additiva Calcium + Vit.D_3**, pliculeţe cu pulbere dizolvabilă în apă, conţinând câte 1 000 mg calciu (= 50 mEq) şi 200 u.i. colecalciferol (= 5 μg).

– **Calciu 250**, comprimate masticabile conţinând carbonat de calciu.

– **Calciu lactic**, comprimate.

– **Calcium effervescent instant**, granule efervescente conţinând calciu ionizat, colecalciferol şi acid ascorbic.

– **Calcium Sandoz forte**, comprimate efervescente conţinând lacto-gluconat de calciu + carbonat de calciu.

– **Cal-C-Vita®**, comprimate efervescente conţinând calciu, acid ascorbic, colecalciferol şi vitamina B6.

~ **Clorocalcin®**, soluţie orală în picături, conţinând clorură de calciu.

~ **Gluconat de calciu,** fiole pentru administrarea i.v. [de evitat calea i.m. deoarece este foarte dureroasă, există risc de noduli sau chiar de apariţie a unei supuraţii (flegmon fesier!)].

~ **Sirop de calciu,** conţinând pe fiecare 5 ml câte 115 mg calciu ionic (Ca^{++}).

Magneziul (Mg), element chimic cu caracter metalic, are următoarele roluri:
– intră în compoziţia ţesutului osos (în cantitate mult mai mică decât calciul!);
– prin componenta plasmatică (Mg^{++}) menţine în limite normale excitabilitatea neuromusculară;
– are efect antispastic vasodilatator;
– activează peristaltismul intestinal şi contracţiile veziculei biliare.

Indicaţii ale terapiei cu preparate conţinând magneziu: crize convulsive repetate; spasmofilie; stări de anxietate; amorţeli în membre; palpitaţii.

Preparate medicamentoase cu magneziu:

~ **Glutamag + B_6,** capsule conţinând glutamogluconat de magneziu şi piridoxină;

~ **Gluconolactat de calciu şi magneziu,** fiole inj. i.m. (pot fi şi băute);

~ **Magne B6®**, drajeuri şi fiole buvabile (efilate la ambele capete), conţinând lactat de magneziu şi piridoxină;

~ **Magnerot®**, comprimate cu orotat de magneziu;

~ **Magnevit,** comprimate filmate conţinând gluconat de magneziu şi piridoxină.

Sodiul (natriu, Na): este un element chimic cu caracter metalic, având următoarele roluri:
– este principalul cation (Na^+) din lichidul extracelular (lichidul interstiţial + plasmă + LCR), sub formă de clorură de sodiu, având rol în presiunea osmotică;
– participă la echilibrul acido-bazic.

Indicaţii ale terapiei cu preparate care conţin sodiu: stări de deshidratare acută prin pierderi hidroelectrolitice (diaree intensă, vărsături, transpiraţii profuze); pentru hidratarea în cursul chimioterapiei cu doze mari de citostatice; insuficienţă corticosuprarenală.

Produse care conţin sodiu:

~ **Soluţie clorură de sodiu 0,9%** (cândva denumită „ser fiziologic"): soluţie izotonă; pungi şi flacoane pentru PEV şi dizolvarea sau diluarea altor medicamente injectabile.

~ **Soluţie clorură de sodiu 10%:** soluţie hipertonă în fiole, pentru i.v. strict.

~ **Soluţie clorură de sodiu 5,85%:** soluţie molară, hipertonă, în flacon pentru i.v.

~ **Soluție Ringer:** pungi conținând în soluție clorură de sodiu + clorură de potasiu + clorură de calciu pentru PEV.

~ **Soluție Ringer-lactat:** pungi conținând aceleași componente ca soluția Ringer (dar în concentrații diferite) + lactat de sodiu, pentru PEV.

~ **Soluție de bicarbonat de sodiu 8,4%:** soluție molară, hipertonă, în flacoane pentru administrare în PEV în caz de acidoză.

~ **Săruri pentru rehidratare orală** *(ORS).*

 # Potasiul (kaliu, K): element chimic cu caracter metalic, are următoarele roluri:
– este principalul cation (K^+) intracelular, fiind – din acest punct de vedere – antagonist al sodiului;
– participă la echilibrul acido-bazic;
– are rol în mecanismul contracției musculare;
– intervine în activitatea contractilă a miocardului;
– crește eliminarea de apă și sodiu.

Indicații ale terapiei cu preparate care conțin potasiu: pierderi masive de potasiu prin diaree, vărsături (gastroenterite, toxiinfecții alimentare, holeră) – dar se administrează numai după reapariția diurezei; dezechilibre hidroelectrolitice prin diuretice de ansă care produc eliminarea de potasiu (furosemid); cure de corticoterapie prelungită; unele aritmii cardiace; intoxicația cu glicozizi digitalici (digoxin).

Produse care conțin potasiu:

~ **Aspacardin®**, comprimate cu aspartat de potasiu + aspartat de magneziu.

~ **Sare fără sodiu**, pulbere orală.

~ **Soluție clorură de potasiu 7,45%:** soluție molară, hipertonă, în flacon pentru administrare i.v.

~ **Săruri pentru rehidratare orală** *(oral rehydration salts = ORS).*

Atenție: nicio soluție hipertonă NU trebuie administrată pe altă cale decât i.v. și nicio soluție hipertonă NU trebuie introdusă ca atare în venă, ci numai după diluare în SG 5%, altminteri produce leziuni iritative ale peretelui venos.

 # Clorul (Cl), principalul anion din organism, se găsește în toate mediile lichide sub formă de clorură de sodiu și are ca roluri:
– reglarea presiunii osmotice;
– sinteza acidului clorhidric din sucul gastric;
– participă la metabolismul hidric și circulația apei în organism.

Farmacoterapie: aceleași *indicații* cu ale sodiului.

Produse farmaceutice care conțin clor: toate soluțiile de clorură de sodiu, soluția de clorură de potasiu, soluția Ringer, sărurile pentru rehidratare orală.

Fosforul (P): este un element cu caracter chimic nemetalic, având următoarele roluri:
– intră în compoziția oaselor și a dinților, combinat cu calciu sub formă de fosfat tricalcic;
– intră în compoziția nucleoproteinelor prin prezența sa în acizii nucleici, contribuind astfel la transmiterea informației genetice;
– prin compușii săi, acidul adenozin trifosforic (ATP) și creatinfosfații acumulează energia rezultată din procesele biochimice care este apoi utilizată în contracțiile musculare;
– contribuie la sistemele tampon de menținere a echilibrului acido-bazic (fosfat diacid de Na/fosfat monoacid de Na).

Indicații ale preparatelor cu fosfor: astenie; convalescență; surmenaj fizic sau intelectual; perioada de consolidare a fracturilor; stări de depresie; întârziere psihomotorie în copilărie.

Preparate conținând fosfor (în diferite asociații; sunt produse tonice, revigorante):

~ **Centrum junior**, comprimate masticabile conținând 13 vitamine, calciu, crom, cupru, fier, fosfor, iod, magneziu, mangan, molibden, selenium, zinc.

~ **Elevit® Pronatal**, comprimate filmate conținând 12 vitamine, calciu, cupru, fier, fosfor, magneziu, mangan, zinc.

~ **Gerovital H_3®**, drajeuri conținând procaină, acid benzoic, clorură de potasiu și fosfat de sodiu.

~ **Ginsavit®**, capsule conținând extract de ginseng, 12 vitamine, calciu, cupru, fier, fosfor, magneziu, mangan, potasiu, zinc.

~ **Vitamax®**, capsule conținând lăptișor de matcă, ginseng, polen, aminoacizi, 12 vitamine, fier, fosfor, cupru, mangan, iod, fluor.

7.5.2. OLIGOELEMENTE (MICROELEMENTE MINERALE)

Fluorul (F) este un element nemetalic din grupa halogenilor. Funcții:
– intră în compoziția dentinei și a smaltului dentar;
– contribuie la procesele de osteogeneză.

Farmacoterapie: preparatele cu fluor sunt *indicate* în profilaxia cariilor dentare; în osteoporoza primară și în cea secundară din curele prelungite cu corticosteroizi; în metastaze osoase cu osteoliză.

Produse farmaceutice conținând fluor:

~ **Fluor Vigantoletten®**, comprimate conținând colecalciferol + fluorură de sodiu (ptr.copii, profilactic).

~ **Tridin®**, comprimate masticabile conținând L-glutamin monofluorofosfat, citrat de calciu și gluconat de calciu.

~ **Ossin®**, drajeuri gastrorezistente conținând fluorură de sodiu.

 # Iodul (I), element nemetalic din grupa halogenilor, are următoarele funcţii:
– este un component de bază în structura hormonilor tiroidieni: triiodotironina (T3) şi tetraiodotironina (T4, tiroxina);
– în carenţa de iod survine hipotiroidismul; în regiunile unde solul şi apa sunt sărace în iod, această afecţiune apare sub forma de guşă endemică.

Produse conţinând iod:

~ **Sare iodată** din comerţ;

~ **Iodură de potasiu**, comprimate.

 # Fierul (Fe), element metalic deosebit de important pentru organism:
– intră ca un component de bază în structura hemoglobinei (în carenţa de fier se produce anemie hipocromă feriprivă);
– intră în compoziţia mioglobinei din muşchi şi a unor fermenţi celulari.

Produse farmaceutice conţinând fier → Preparate cu fier („Terapia marţială") în cap.8 – MEDICAŢIA SÂNGELUI.

 # Cuprul (Cu), element metalic:
– are rol ajutător în hematopoieză;
– intră în compoziţia unor enzime.

Preparate conţinând cupru:

~ **Tot'hema®**, fiole buvabile conţinând gluconat feros, gluconat de cupru şi gluconat de mangan.

~ **Vitamax®**, capsule (în asociere cu alte minerale şi vitamine)

~ **Addamel® N**, soluţie perfuzabilă i.v. care conţine numeroase oligoelemente sub formă de săruri.

 # Zincul (Zn), element metalic:
– ajută creşterea organismului şi maturizarea sexuală;
– intensifică acţiunea hipoglicemiantă a insulinei;
– întăreşte imunitatea organismului, făcându-l mai rezistent faţă de unele bacterii şi virusuri;
– are efect antioxidant.

Preparate cu zinc:

~ **Zinkit® 10**, tablete efervescente.

~ **Addamel® N**, soluţie perfuzabilă i.v. cu oligoelemente.

 # Seleniul (Se), element cu caracter nemetalic:
– are acţiune antioxidantă, activând cinci izoenzime din grupa glutation-peroxidazelor;

– intensifică acţiunea insulinei, fiind un adjuvant preţios în tratamentul diabetului zaharat;
– creşte radiosensibilitatea celulelor maligne canceroase.

Preparate cu seleniu (în asociere cu alte oligoelemente):
~ **Vitamax®**, capsule.
~ **Addamel® N**, soluţie perfuzabilă i.v.

7.6. PRODUSE PENTRU NUTRIŢIA CLINICĂ ENTERALĂ

Nutriţia clinică enterală este metoda prin care substanţele nutritive (macro- şi micronutrimentele), în loc să fie primite de bolnavi sub forma naturală de alimente, sunt administrate (pe cale orală sau pe sondă nazogastrică direct în stomac) sub formă de soluţii sau suspensii realizate sintetic şi conţinând principiile nutritive de bază. Aceste soluţii se prezintă fie gata preparate sub formă lichidă, fie sub formă de pulberi care se resuspendă chiar înainte de folosire. Ele au o compoziţie bine stabilită, toate conţinând obligatoriu, în diferite concentraţii:
– nutrimente calorigene: proteine (care furnizează 4,1 kcal/gram), lipide (care furnizează (9,2 kcal/gram) şi glucide (4,1 kcal/gram);
– elemente minerale: sodiu, potasiu, clor, calciu, fosfor, magneziu;
– oligoelemente: fier, cupru, zinc, iod, seleniu, mangan;
– vitamine liposolubile şi hidrosolubile: A, D, E, K, B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP, acid pantotenic, acid folic, biotină;
– unele conţin arome de vanilie, căpşuni sau ciocolată.

Soluţiile sunt introduse fie pe cale orală (dacă bolnavul poate înghiţi), fie prin sondă nazogastrică. Soluţiile şi suspensiile destinate administrării orale au diferite arome şi un gust plăcut, pentru a fi bine primite şi tolerate. După necesitate, ele pot fi date reci, la temperatura camerei sau încălzite la 70°C. Dacă bolnavul primeşte şi alimente, soluţiile nutritive se administrează numai între mese sau după mese (ca o completare), niciodată înainte sau împreună cu mesele.

Indicaţii: caşexie de diferite cauze (tumori maligne, ciroză hepatică); stări postoperatorii (în chirurgia laparoscopică, după colecistectomie, gastrectomie, colectomie); arsuri peste 50% din suprafaţa corporală; bolnavi imobilizaţi la pat prin fractură de şold sau de femur; insuficienţă renală acută postoperatorie; infecţii grave (septicemii); demenţă cu refuz total al alimentaţiei normale; bolnavi internaţi în secţiile de ATI pentru diferite afecţiuni severe; persoane vârstnice cu internări repetate şi stare de malnutriţie.

Câteva exemple de **soluţii şi suspensii nutritive pentru administrare orală** (conţin arome):
~ **Ensure®**, cutii cu pulbere resuspendabilă şi măsură de plastic inclusă.

~ **Ensure Plus®**, cutii conținând soluție gata preparată cu aromă de vanilie (150 kcal/dl = 630 kJ/dl).

~ **Pediasure®**, cutii cu produs lichid cu aromă de vanilie, destinat copiilor 1-10 ani.

~ Soluțiile: **Fresubin® Original Drink** (este normocalorică: 100 kcal/dl = 420 kJ/dl); **Fresubin® Energy Drink** (cu valoare calorigenă ridicată: 150 kcal/dl = 630 kJ/dl);

~ **Fresubin® Energy Fibre Drink** (conține fibre de origine vegetală pentru stimularea tranzitului intestinal).

~ **Prosure®**, cutii cu pulbere pentru preparat suspensie orală cu aromă de vanilie, fără lactoză și fără gluten; măsură de plastic inclusă în cutie.

Pentru informare prezentăm unele date din compoziția suspensiei preparate (dizolvate) de **Prosure®** la 100 ml: conținut energetic 131 kcal/dl = 555 kJ/dl; proteine 6,65 g/dl; lipide 2,56 g/dl (conținând acizi grași tip Omega-3, acid eicosapentaenoic, acid docosahexaenoic, acid linolenic); glucide 20,28 g/dl; taurină; carnitină; colină; vitaminele A, D_3, E, K_1, C, B_1, B_2, B_6, B_{12}, biotină, acid pantotenic, acid folic; elemente minerale: sodiu, potasiu, calciu, magneziu, crom, zinc, molibden, clor, iod, fosfor.

Soluții pentru administrare exclusiv pe sondă nazogastrică:

~ **Fresubin® Original** (e normocalorică); **Fresubin® Original Fibre** (conține fibre de origine vegetală).

~ **Fresubin® Energy** (cu valoare calorigenă ridicată: 150 kcal/dl = 630 kJ/dl).

7.7. SOLUȚII ȘI EMULSII PENTRU NUTRIȚIA (ALIMENTAȚIA) PARENTERALĂ ENDOVENOASĂ [B 05 BA]

Nutriția parenterală endovenoasă este o metodă prin care macro- și micronutrimentele sunt administrate sub formă de soluții și emulsii la bolnavii la care calea orală nu poate fi utilizată sau care necesită suplimentarea alimentației prin perfuzii endovenoase. Există deci:

– nutriție parenterală endovenoasă totală, în care bolnavul (sau accidentatul) nu poate primi nimic pe cale orală și toate nutrimentele se administrează prin perfuzie. [Un cunoscut om de stat contemporan, fiind într-o stare de comă prelungită după un accident vascular cerebral (AVC) foarte grav și recidivant, nemaiputându-se alimenta, a fost ținut în viață ani de zile cu nutriție parenterală endovenoasă totală];

– nutriție parenterală endovenoasă parțială, care completează alimentația orală.

Indicațiile nutriției parenterale endovenoase sunt:

~ după intervenții operatorii ample, în special pe abdomen, tub digestiv, ficat, pancreas;

~ accidentați și traumatizați în stare de comă prelungită;

~ arsuri la nivelul feţei;
~ stenoze esofagiene;
~ diarei prelungite, intense;
~ encefalite, meningite, accidente vasculare cerebrale şi alte afecţiuni cerebrale însoţite de comă;
~ stări de denutriţie, caşexie;
~ oricare bolnav grav sau cronic care nu poate fi alimentat pe cale orală şi nu prezintă contraindicaţii ale perfuziei endovenoase prelungite.

Orice nutriţie parenterală endovenoasă totală trebuie să asigure aportul necesar zilnic al următoarelor componente:

Apa, care se calculează în funcţie de vârstă, greutate corporală, pierderi de lichide pe diferite căi, introducerea altor produse i.v. (sânge, plasmă, soluţii medicamentoase), eventualul aport paralel de lichide pe cale orală. Cantitatea de apă primită prin PEV trebuie să fie mai mică decât necesarul oral, situându-se pentru un adult la o medie de 30 ml/kgc/24 ore total lichide primite prin perfuzie.

Substanţe nutritive azotate sub formă de soluţii de aminoacizi (din care organismul, prin procese metabolice, îşi sintetizează proteinele proprii). Exemple:
~ **Aminomix®** soluţie perfuzabilă de aminoacizi în pungi bicamerale;
~ **Aminoplasmal® 5% E şi 10% E,** soluţii perfuzabile de aminoacizi;
~ **Aminoplasmal Hepa 10%®,** indicat în afecţiuni hepatice;
~ **Aminosteril KE®,** soluţie de aminoacizi în două variante: cu şi fără electroliţi;
~ **Aminosteril N Hepa 8%®,** indicat în special în afecţiuni hepatice;
~ **Aminosteril KE Nephro®,** indicat în insuficienţa renală;
~ **Aminoven®** în variantele 5%, 10%, 15%, şi 3,5% cu glucoză sau cu electroliţi;
~ **Aminoven® Infant 10%** (pentru copii);
~ **Infesol® 40% şi 100%.**

Glucidele sunt administrate sub formă de soluţii de glucoză 5%, 10%, 20%, 33%. În cazurile în care se administrează cantităţi mari de glucoză i.v. se impune asocierea cu doze de insulină cu acţiune rapidă (insulin regular).

Lipidele se administrează sub formă de emulsii foarte fine, special destinate introducerii i.v. Se ştie că injectarea i.v. a substanţelor uleioase este cu desăvârşire interzisă, producând o embolie grăsoasă mortală. Emulsiile pentru PEV sunt astfel fabricate, încât particulele foarte fine să nu prezinte un aseme-

nea risc. Au un conţinut bogat în calorii. Exemple de emulsii lipidice utilizate în nutriţia parenterală endovenoasă sunt:

~ **Intralipid® 10% şi 20%**, emulsie pentru PEV conţinând ulei de soia, glicerol şi apă;

~ **Lipofundin® 10% şi 20%**, emulsie pentru PEV cu ulei de soia şi trigliceride;

~ **Lipovenos® 10% şi 20%**, emulsie pentru PEV cu glicerol, fosfatidilcolină şi ulei de soia;

~ **Omegaven®**, emulsie pentru PEV conţinând ulei de peşte, fosfatide purificate din ou şi glicerol;

~ **SMOFlipid®**, emulsie pentru PEV cu ulei de soia, trigliceride, ulei de măsline şi ulei de peşte.

Electroliţii se administrează – în funcţie de necesarul zilnic şi de eventualele pierderi – *prin:*

~ **Soluţia de clorură de sodiu 0,9%** (ser fiziologic) sau **soluţia de clorură de sodiu 5,85%** (este soluţie molară şi hipertonă care trebuie diluată înainte de administrarea i.v.!).

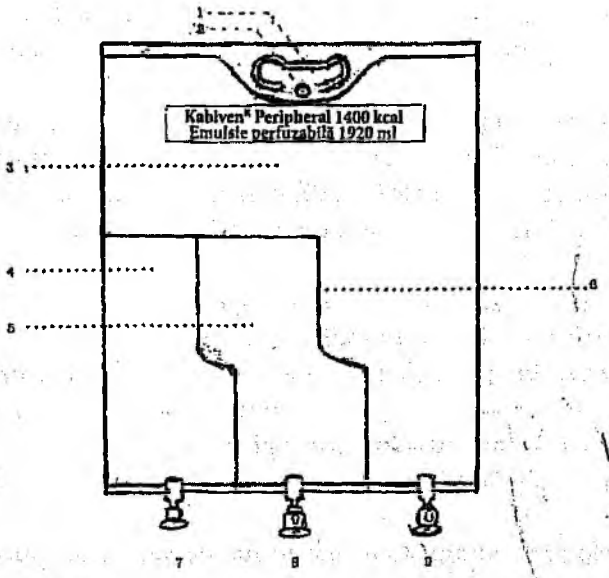

Fig. 13. Pungă tricamerală de Kabiven Peripheral pentru nutriţie parenterală endovenoasă. 1- Mâner. 2– Orificiu de agăţare la stativ. 3– Compartiment conţinând soluţie de glucoză. 4– Compartiment conţinând emulsie lipidică. 5– Compartiment conţinând soluţie de aminoacizi şi electroliţi. 6– Sept despărţitor între compartimente (înaintea administrării perfuziei, septurile se rup prin comprimarea pungii). 7– Port (dispozitiv de comunicare prevăzut cu orificiu) orb, utilizat doar în cursul procesului de fabricaţie. 8– Port pentru adăugarea aditivilor. 9– Port pentru implantarea acului de perfuzie.

~ **Soluția de clorură de potasiu 7,45%** (soluție molară și hipertonă, necesită diluare înaintea administrării).

~ **Soluția Ringer**, conținând la un litru: clorură de sodiu 8,6 g, clorură de calciu 0,5 g și clorură de potasiu 0,3 g.

~ **Soluția Ringer-lactat**, conținând la un litru: clorură de sodiu 6 g, clorură de calciu 0,5 g, clorură de potasiu 0,3 g și lactat de sodiu 3,20 g.

Există și **formule combinate** în care există toate componentele necesare unei nutriții parenterale endovenoase, astfel încât să nu mai fie necesare schimbări ale pungilor de perfuzie și nici calcule pentru fiecare produs în parte:

~ **Kabiven® și Kabiven® Peripheral**: pungi tricamerale, conținând: în compartimentul superior soluție de glucoză 11%; în compartimentul al doilea soluție cu amestec de aminoacizi esențiali, aminoacizi neesențiali și electroliți; în al treilea compartiment, emulsie de intralipid. O pungă de 1 440 ml furnizează un total de 1 000 kcal.

7.8. ANTIOXIDANȚI ȘI SUPLIMENTE ALIMENTARE

Antioxidanții sunt substanțe care neutralizează radicalii liberi rezultați în urma proceselor metabolice din țesuturi. Acești radicali sunt câteodată responsabili pentru apariția unor boli grave: tumori maligne cu diferite localizări, afecțiuni pulmonare, tulburări ale SNC, deficiențe ale sistemului imunitar de apărare. În categoria antioxidanților intră vitamine, substanțe minerale și enzime. Cea mai mare parte dintre acestea este procurată prin alimente: fructe crude (în special nuci, mere, caise, căpșuni), legume (în special morcovi, roșii, dovlecei, broccoli, cartofi dulci, ardei verzi, usturoi), preparate pe bază de grâu, ulei de pește. Antioxidanții se găsesc și sub formă de preparate medicamentoase: vitaminele A, C și E; uleiuri tip Omega 3; diferite suplimente alimentare.

Suplimente alimentare

~ **Viusid,** flacoane cu soluție, plicuri. Complex de aminoacizi, antioxidanți, vitamine, săruri și substanțe antivirale cu efecte regenerative, tonifiante imediat și de lungă durată, cu mare putere de imunostimulare nespecifică, *indicat* în special la persoanele cu imunodepresie, boli consumptive, caşexie.

~ **Ulei de somon Omega 3 cu vitamina E,** capsule. Uleiurile de pește conțin acizi grași polinesaturați cu moleculă mare tip ω-3 și anume acidul eicosapentaenoic (C 20, 5n, ω-3) și acidul docosahexaenoic (C 22, 6n, ω-3). Aceștia au rol antiaterogen, reglând nivelul colesterolului din plasmă (reduc LDL-colesterolul care participă la procesul de aterogeneză și cresc nivelul HDL-colesterolului care este antiaterogen), scad nivelul trigliceridelor plasmatice, sunt antihipertensivi, diminuează tendința crescută de coagulare a sângelui, asigură o bună funcționare a sistemului nervos.

~ **Coenzima Q 10**, capsule. Este antioxidant, protejează sistemul arterial, ajută activitatea cordului în insuficiență, reduce hipertensiunea arterială, întărește sistemul imunitar prin creșterea imunoglobulinei G (Ig G), favorizează vindecarea plăgilor, întârzie procesele de îmbătrânire.

De menționat că această coenzimă se găsește în peștele gras (macrou, sardele), în carnea de vită, organe de animale, ulei de soia, arahide, dar este inactivată prin procesarea termică a alimentelor.

8. MEDICAŢIA SÂNGELUI

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Eritropoieză = producţia de hematii în măduva hematopoietică (în unele cazuri patologice eritropoieza apare şi în alte organe: ficat, splină).

Factorii coagulării = cei 13 factori principali plus unii factori adjuvanţi, care intervin în procesul „în cascadă" din care rezultă cheagul sangvin (= coagularea sângelui). (***Atenţie***, dintre aceşti 13 factori, NU fac parte elementele care intervin în faza iniţială, vasculo-plachetară, a hemostazei, de exemplu, trombocitele). Factorii principali de coagulare sunt notaţi cu cifre romane:

I – fibrinogenul, sintetizat în ficat. Din el se formează reţeaua de fibrină care constituie suportul („scheletul") cheagului sangvin;

II – protrombina, sintetizată în ficat sub acţiunea vitaminei K;

III – tromboplastina tisulară;

IV – ionii de calciu (Ca^{++}), care intervin doar catalitic, în cantităţi foarte mici, deci NU există tulburări de coagulare în hipocalcemii;

V – proaccelerina, sintetizată în ficat;

VI – (anulat);

VII – proconvertina, sintetizată în ficat sub acţiunea vitaminei K;

VIII – globulina antihemofilică A (incluzând şi factorul von Willebrand). Deficitul acestui factor determină hemofilia tip A;

IX – globulina antihemofilică B (factorul Christmas, *plasma thromboplastin component* = *PTC*), sintetizată în ficat sub acţiunea vitaminei K. Deficitul acestui factor determină hemofilia tip B;

X – factorul Stuart-Prower, sintetizat în ficat sub acţiunea vitaminei K;

XI – *plasma thromboplastin antecedent* = *PTA*. Deficitul acestui factor determină sângerări care au fost etichetate de unii autori drept hemofilia tip C;

XII – factorul Hagemann;

XIII – factorul stabilizator al fibrinei (FSF).

Factorii adjuvanţi ai coagulării sunt: prekalicreina; kininogenul; proteina C (care este dependentă de vitamina K); proteina S (dependentă şi ea de vitamina K); inhibitorul căii factorului tisular; procoagulantul fosfolipidic; trombomodulina.

INR = International Normalized Ratio = parametru necesar pentru monitorizarea tratamentului cu anticoagulante. Rezultă din formula de mai jos în care ISI este indicele internațional de sensibilitate al tromboplastinei, etalonată după OMS:

$$INR = \frac{\text{Timp de protrombină al bolnavului (secunde)}}{\text{Timp de protrombină al martorului (secunde)}} \text{ x ISI}$$

x
x x

8.1. PRODUSE ANTIANEMICE

8.1.1. PREPARATE CU FIER („Terapia marțială") [B 03 A]

Aceste preparate au *indicație* în anemia feriprivă de diferite cauze (carențe alimentare, sindroame de malabsorbție, infecții cronice sau repetate). Se utilizează și profilactic: la gravide, la sugarii prematuri și la bolnavii gastrectomizați. Administrarea optimă este cea pe cale orală și asociată cu vitamina C. La fiecare produs, doza se calculează ținând seama de conținutul în fier elemental (***Atenție***, elemental, NU elementar!) Este vorba de elementul fier care diferă în cantitate de la un medicament la altul). În caz de intoleranță gastrică, dureri abdominale, diaree sau imposibilitatea administrării orale, se folosesc preparate pentru uz parenteral (administrate i.v.). Medicamentele conținând fier sunt *contraindicate* în hepatita acută, în hemosideroză și în anemiile hemolitice, unde organismul este deja suprasaturat cu fier în urma hemolizei și a transfuziilor de sânge sau concentrat eritrocitar primite. De notat că după corectarea anemiei (verificată prin hemogramă), terapia marțială trebuie continuată pentru refacerea depozitelor de fier din organism.

 # Preparate cu fier pentru administrare orală

Majoritatea preparatelor orale conțin fierul sub forma bivalentă (compuși „feroși"), dar există și produse cu fier trivalent. Menționăm produsele:

~ **Fumaratul feros (Ferronat®)** se prezintă ca suspensie orală 3%. Deși administrarea optimă este pe stomacul gol, ținând seama de posibilitatea unei iritații gastrice, se poate administra și după mese.

~ **Sulfatul feros (Ferrogradumet®)** fiind sub formă de comprimate filmate cu eliberare prelungită, se administrează în priză unică la 24 ore.

~ **Complex de hidroxid de fier (III) polimaltozat** există sub forma de **Ferglurom®** (sirop) și **Pharma Ferrum®** (soluție orală cu picurător). Conțin fier trivalent. Pot fi administrate în timpul mesei sau imediat după masă.

~ **Citrat de fier-colină (Fer-Sol®)** este o soluție orală în picături.

 # Preparate cu fier pentru administrare parenterală

Acestea trebuie folosite numai în situațiile când administrarea orală este contraindicată sau imposibil de efectuat (intoleranță gastrică, diaree). Dintre ele amintim:

~ **Complex de hidroxid de fier (III) sucroză (Venofer®)**. Fiolele se administrează i.v. lent sau în PEV. Este interzisă injectarea i.m. *Farmacotoxicologie:* poate provoca febră, greață, vărsături, urticarie, diferite alte reacții alergice anafilactoide, flebită la locul de injecție.

 # Combinații de fier cu vitamine sau cu alte minerale

Asociația cu acid ascorbic (vitamina C) favorizează o mai bună absorbție intestinală. Asociația cu acid folic are efect stimulent pentru eritropoieză. Asociația cu unele oligoelemente combate carențele coexistente și are efect revigorant.

~ **Ascofer® = gluconat feros + acid ascorbic** (comprimate).

~ **Sirofer®** = sirop conținând **gluconat feros + acid ascorbic.**

~ **Ferretab®** = asociație de **fumarat feros + acid folic** (capsule cu eliberare prelungită).

~ **Tot' hema®** = asociație de **gluconat feros + gluconat de mangan + gluconat de cupru.** Se prezintă în fiole pentru administrare orală (efilate la ambele capete), care se iau diluate în apă sau suc, de preferință înaintea meselor.

8.1.2. ALTE PREPARATE ANTIANEMICE (în afară de fier) [B 03 B și B 03 X]

 # Vitamine

~ **Vitamina B_{12} (ciancobalamina) (Sicovit® B_{12})** are un rol fundamental în eritropoieză, este în plus neurotropă și lipotropă. *Prezentare farmacografică:* fiole pentru administrare i.m. *Indicații:* anemia megaloblastică (anemia pernicioasă Biermer); polineuropatie, nevrite; hepatite cronice, ciroză hepatică; bolnavi gastrectomizați. *Contraindicații:* poliglobulie, boli neoplazice (favorizează sinteza nucleoproteinelor din celulele maligne).

~ **Acidul folic (vitamina B_9) (Acifol®)** intervine în eritropoieză și leucopoieză. *Indicații*: anemie megaloblastică, unele anemii hemolitice; bolnavi gastrectomizați; în tratamentele cu fenitoină și cu metotrexat (stopează distrugerile celulare din cursul chimioterapiei citostatice, care pot afecta și celulele normale). *Contraindicații*: boli neoplazice: asociere cu medicamente antifolice. Administrare orală.

Preparate de *eritropoietină*. Aceasta este o glicoproteină produsă în rinichi şi are un rol important în eritropoieză. *Indicaţii*: anemia din insuficienţa renală cronică; anemia din cursul tratamentelor cu citostatice în boli neoplazice; anemia la bolnavii cu HIV trataţi cu zidovudin. *Contraindicaţii*: HTA rezistentă la medicaţia antihipertensivă. Preparate:

~ **Epoetinum alpha (Epophar®; Epokine®; Neorecormon®),** soluţie injectabilă i.v., titrată în unităţi internaţionale, prezentată în seringi preumplute.

~ **Epoetinum beta,** soluţie injectabilă, dozată în micrograme, prezentată în seringi preumplute, flacoane, stilouri injectoare preumplute.

~ **Darbepoetinum alfa (Nespo®),** soluţie injectabilă s.c. şi i.v., dozată în micrograme, prezentată în seringi preumplute şi stilouri injectoare preumplute.

8.2. MEDICAŢIA ANTIHEMORAGICĂ [B 02 B]

8.2.1. HEMOSTATICE SISTEMICE

PROCESUL DE HEMOSTAZĂ (oprirea unei sângerări) cuprinde trei faze:

~ faza vasculo-plachetară: producerea unei vasoconstricţii locale şi formarea unui „dop" plachetar (alcătuit din trombocite);

~ faza de coagulare a sângelui, proces foarte complex, luând aspectul unui lanţ de reacţii „în cascadă", în urma cărora se formează cheagul de sânge [→ Fig. 14];

~ faza de retracţie a cheagului şi fibrinoliză.

~ **Carbazocrom (Adrenostazin®),** hemostatic capilar, este *indicat* în sângerări stomatologice şi ale tubului digestiv, epistaxis, metroragii; profilactic pre- şi postoperator. Administrare i.v.

~ **Etamsilat (Dicynone®),** hemostatic capilar, favorizează adezivitatea plachetară (a trombocitelor). *Indicaţii*: epistaxis, metroragie, hematemeză, hematurie; profilactic în intervenţii chirurgicale pe ţesuturi moi. Administrare i.m. şi i.v.

~ **Vitamina K_1 (Fitomenadion)** este vitamina antihemoragică, participând la sinteza protrombinei (factorul II al coagulării) şi a proconvertinei (factorul VII al coagulării). *Indicaţii*: deficit de vitamină K în tulburări ale absorbţiei intestinale, boli care produc steatoree (pierdere de grăsimi în cantitate mare prin materiile fecale), obstrucţii ale căilor biliare; ca antidot în supradozarea anticoagulantelor cumarinice (tip acenocumarol = Trombostop®). Administrare i.m.; se poate şi i.v. în urgenţe, dar cu prudenţă (risc de şoc anafilactic!).

~ **Fibrinogen (Haemocomplettan P)** este factorul I al coagulării. *Indicaţii*: hipofibrinogenemie în insuficienţa hepatică şi în fibrinoliză. Administrare în PEV lentă.

~ **Globulina antihemofilică A** este factorul VIII al coagulării. Se livrează dozată în unităţi internaţionale. *Indicaţii*: hemofilia tip A şi unele forme de boală von Willebrand. Se prezintă sub două forme principale care se perfuzează i.v.:
– ca pulbere liofilizată, dizolvabilă în momentul administrării, după care se perfuzează imediat i.v. Exemple: **Beriate P; Immunate; Kogenate Bayer.;**
– sub forma de bloc congelat: **crioconcentrat de globulină antihemofilică A.** Acesta se păstrează în congelator şi se dezgheaţă rapid în apă caldă numai în momentul administrării, încălzindu-se la temperatura corpului. Odată decongelat, NU mai poate fi recongelat: sau se injectează sau se aruncă.

~ **Factorul IX al coagulării (Berinin P; immunine)** se prezintă sub formă liofilizată şi se dizolvă în momentul perfuzării i.v. Indicaţii: hemofilia tip B.

~ **Eptagog alfa activat (Novo Seven®)** conţine factorul VII al coagulării recombinant. *Indicaţii*: hemofilia tip A şi tip B, în special în cazurile cu inhibitori (anticorpi împotriva factorilor de coagulare care apar după administrări repetate ale acestor factori, deveniţi în aceste situaţii antigene). Administrare în PEV.

~ **Plasma proaspătă congelată (PPC)** conţine aproape toţi factorii coagulării, conservaţi prin metoda congelării. Este livrată cu specificarea grupei sangvine a donatorului [$0_{(I)}$; $A_{(II)}$; $B_{(III)}$; $AB_{(IV)}$]. Se decongelează şi încălzită la temperatura corpului, se administrează imediat în PEV la persoanele cu grupa compatibilă. Odată ce a fost decongelată, NU mai poate fi recongelată.

~ **Antiinhibitori ai factorilor de coagulare (FEIBA** = *factor eight inhibitors by-pass activity*), sub formă de pulbere liofilizată dizolvabilă; sunt indicaţi în hemofilia tip A şi tip B, unde – în urma administrărilor repetate de factor VIII, respectiv de factor IX – au apărut anticorpi faţă de aceşti factori. Administrare i.v. lent, după dizolvarea pulberii.

~ **Aprotinină (Trasylol®)**, prin acţiunea sa de inhibare a tripsinei, chimotripsinei, kalicreinei şi plasminei (toate sunt enzime proteolitice) exercită un efect antifibrinolitic. *Indicaţii*: sângerări prin fibrinoliză; hemoragii obstetricale şi ginecologice; embolie pulmonară; postoperator şi posttraumatic pentru profilaxia necrozei hemoragice a pancreasului. *Reacţii adverse:* greaţă, vărsături, diaree; dispnee, spasm bronşic. Administrare i.v. lent sau în PEV.

8.2.2. HEMOSTATICE LOCALE

~ **Gelatina (Gelaspon®)** se prezintă ca benzi de burete de gelatină. Se aplică local, fie uscată, fie înmuiată cu ser fiziologic, în hemoragii superficiale capilare şi venoase ale pielii şi mucoaselor (în hemoragiile arteriale NU este eficientă, fiind necesară o hemostază mai puternică: garou relaxat la fiecare 20-30 minute, pansament compresiv, eventual ligatură arterială!).

~ **Trombina uscată sterilă** se prezintă ca o pulbere care poate fi presărată ca atare pe o plagă sau dizolvată în ser fiziologic sau adrenostazin. Utilizare

strict locală, în plăgi, pe mucoase și poate fi înghițită în caz de hemoragie gastroduodenală.

~ **Fibrina**, sub formă de bureți, se aplică local, pe o plagă sau pe o zonă sângerândă de piele sau mucoase, după îmbibare cu o soluție de trombină în ser fiziologic.

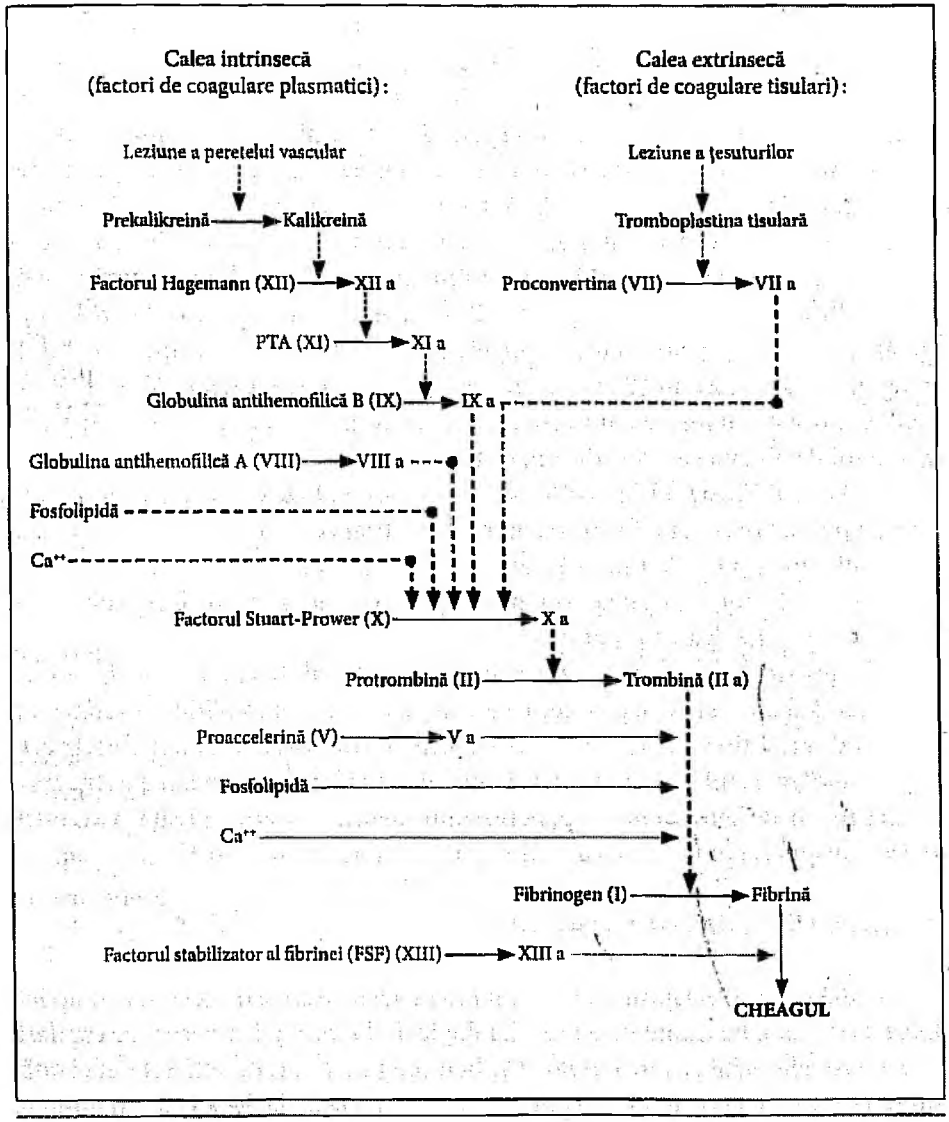

Fig. 14. Etapele „în cascadă" ale coagulării sângelui (Cifrele romane indică numărul factorului de coagulare conform listării internaționale. Litera „a" pusă lângă un număr arată că acel factor este activat și angrenat în procesul de coagulare.)

8.3. ANTITROMBOTICE [B 01]

Aceste medicamente acționează, unele împiedicând hemostaza și coagularea sângelui la diferite etape, altele lizând cheagurile de sânge deja formate (medicamente fibrinolitice).

8.3.1. ANTIAGREGANTE PLACHETARE [B 01 AC]

Sunt preparate care împiedică adezivitatea și agregarea trombocitelor, crescând timpul de sângerare (TS) și prezentând riscul de apariție a unor sângerări. Din această cauză, tratamentul cu antiagregante trebuie monitorizat clinic și – periodic – prin TS, numărătoarea trombocitelor și – eventual – alte teste ale funcțiilor trombocitare.

~ **Acid acetilsalicilic (aspirină)**, ca antiagregant plachetar, se utilizează în doze mici (spre deosebire de dozele uneori enorme din bolile reumatismale). Acționează prin blocarea sintezei de tromboxan A_2 (autacoid cu rol în producerea dopului plachetar din primul timp al hemostazei, adică timpul vasculo-plachetar). Acidul acetilsalicilic este livrat în acest scop sub formă de comprimate filmate gastrorezistente: **Aspenter®** a 100 mg; **Aspirin Bayer** a 100 mg și 300 mg; **Rompirin®** a 100 mg. (Reamintim că acidul acetilsalicilic utilizat ca antiinflamator, analgezic, antipiretic, antireumatic se prezintă în comprimate a 500 mg). *Indicații*: infarct miocardic; profilaxia infarctului miocardic; angina pectorală instabilă; AVC ischemic și profilaxia acestor accidente. *Contraindicații*: fenomene hemoragice; ulcer gastroduodenal.

~ **Dipiridamol**, comprimate filmate, drajeuri, fiole inj., este un antiagregant plachetar larg folosit în profilaxia trombozelor vasculare, diminuând adezivitatea plachetară.

~ **Ticlopidină (Ticlid®)**, sub formă de comprimate filmate, inhibă adezivitatea și agregarea plachetară. *Indicații*: profilaxia infarctului miocardic și a AVC ischemice. *Reacții adverse:* trombocitopenie cu apariția de sângerări; neutropenie. *Contraindicații*: fenomene hemoragice; leucopenie; trombocitopenie.

~ **Clopidogrel (Plavix®)**, comprimate filmate, este *indicat* în profilaxia unor noi tromboze în infarctul miocardic recent, AVC ischemic recent, arterită obliterantă a membrelor inferioare, angina pectorală instabilă. *Reacții adverse:* fenomene hemoragice; neutropenie.

8.3.2. ANTICOAGULANTE

8.3.2.1. Anticoagulante orale (antagoniști ai vitaminei K) [B 01 AA]

Sunt derivați cumarinici, acționând ca antivitamine K, prin inhibarea sintezei factorilor de coagulare II (protrombina), VII (proconvertina), IX (globulina

antihemofilică B) şi X (factorul Stuart-Prower). Aceşti patru factori se sintetizează în ficat sub acţiunea vitaminei K. Pentru asigurarea eficienţei şi evitarea accidentelor hemoragice, administrarea anticoagulantelor se face numai sub monitorizarea timpului de protrombină şi al INR (care trebuie menţinut între 2 – 3).

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul tromboflebitei şi emboliei pulmonare (în continuarea tratamentului cu heparină); profilaxia şi tratamentul complicaţiilor tromboembolice din infarctul miocardic şi din fibrilaţia atrială cronică; profilaxia trombozelor la nivelul protezelor valvulare mecanice de la cord.

~ **Acenocumarol (Sintrom®, Trombostop®)** comprimate, este *indicat* în: profilaxia trombozelor postoperatorii; infarct miocadic; embolie pulmonară; tromboflebită; AVC ischemic; proteze valvulare. *Reacţii adverse:* sângerări cu diferite localizări; vărsături; diaree. Dacă INR depăşeşte valoarea de 5, tratamentul trebuie oprit şi se administrează vitamina K, eventual şi plasmă proaspătă congelată (evident după decongelare şi încălzire la temperatura corpului!), pentru aport de factori de coagulare. *Contraindicaţii*: în sarcină (se situează printre substanţele din categoria X de risc) [→ Cap.29 – EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII ŞI ALĂPTĂRII]; boli şi sindroame hemoragice; ulcer gatroduodenal.

~ **Warfarina** se prezintă sub formă de tablete, dar există şi formă liofilizată pentru preparat soluţie injectabilă i.v. Este mai puţin utilizată în ţara noastră. Are aceleaşi *indicaţii, contraindicaţii* şi *reacţii adverse* ca acenocumarolul.

Antidotul derivaţilor cumarinici este vitamina K naturală **(Fitomenadion)** i.v.

În atenţia asistenţilor medicali. Pe toată durata tratamentului cu anticoagulante (din toate clasele) trebuie monitorizat zilnic timpul de protrombină, dar mai ales INR (*international normalized ratio)* Pentru realizarea beneficiului terapeutic, dar şi pentru evitarea accidentelor hemoragice, INR-ul trebuie menţinut la valori între 2-4. Creşterea peste acest nivel reprezintă pericol de hemoragii şi impune cel puţin micşorarea dozei de anticoagulant sau chiar suspendarea tratamentului. Scăderea INR sub 2 obligă la mărirea dozelor, altminteri nu se obţine beneficiul terapeutic.

8.3.2.2. Clasa heparine [B 01 AB]

Heparinele sunt anticoagulante cu acţiune antiprotrombinică şi antitrombinică, împiedicând formarea tromboplastinei şi aglutinarea trombocitelor. Ele se dozează în unităţi internaţionale (u.i.). *Indicaţii*: tromboflebite, tromboze şi embolii arteriale, anumite forme de infarct miocardic; în chirurgia cardiovasculară (de notat că dintre heparine, unele au şi indicaţii de electie). *Reacţii ad-*

Tabelul 8.1. Comparaţie între anticoagulantele orale (cumarinice) şi heparine

	Anticoagulante orale (cumarinice)	**Heparine**
Calea de administrare	Orală	Parenterală: i.v. sau s.c.
Începutul acţiunii	Lent: la 24-48 ore	Imediat
Durata acţiunii	Lungă: 2-5 zile	Scurtă: 4 ore (în administrarea i.v.); 12 ore (în administrarea s.c. a heparinelor cu masă moleculară mică)
Probe de laborator pentru controlul dozării corecte	Timp de protrombină; INR	APTT (timpul de tromboplastină parţială activat)
Antidot în caz de supradozare	Vitamina K (**Fitomenadion**) i.v.; Plasmă proaspătă congelată (*evident după decongelare şi încălzire la temperatura corpului!*)	Protamină sulfat i.v.

verse: fenomene hemoragice prin supradozare. Prin acest efect, ele pot deveni periculoase, în cazul unui tratament efectuat de persoane neexperimentate sau dacă nu se realizează o monitorizare corectă şi o ajustare a dozelor în funcţie de rezultatul investigaţiilor de profil. Antidotul heparinelor în caz de supradozare este **protamina**. *Contraindicaţii*: boli şi sindroame hemoragice (trombocitopenii, hemofilie); plăgi; iminenţă de avort; fibrom uterin; anevrism cerebral; hemoragie cerebrală; HTA severă; ulcer gastroduodenal. Administrarea tuturor heparinelor se face sub monitorizarea APTT (timpul de tromboplastină parţială activat).

 # Heparine standard (nefracţionate)

Au efect anticoagulant şi antitrombotic.

~ **Heparină** fiole a 5 000 u.i./1 ml sau a 25 000 u.i./5 ml pentru administrare i.v. la interval de câte 4-8 ore sau în PEV continuă, după diluare în soluţie glucoză 5% sau în ser fiziologic.

 # Heparine cu masă moleculară mică

La acest grup de heparine, efectul anticoagulant şi cel antitrombotic sunt disociate.

~ **Dalteparină (Fragmin®)**, seringi preumplute pentru administrare s.c. În unele cazuri produsul se utilizează şi i.v.

~ **Enoxaparină (Clexane®)**, flacoane cu soluție injectabilă și seringi preumplute pentru administrare s.c. Se preferă administrarea în țesutul subcutanat din peretele abdominal anterior. *Indicații profilactice*: pentru prevenirea trombozelor de vene profunde, a emboliei pulmonare, înaintea unor intervenții operatorii. *Indicații curative:* tromboze venoase profunde, angina pectorală instabilă, unele forme de infarct miocardic. Administrare de două ori pe zi, la câte 12 ore.

~ **Nadroparină (Fraxiparine®)** seringi preumplute pentru injecții s.c. Administrare: o singură dată în 24 de ore.

~ **Reviparină (Clivarin®)**, flacoane cu soluție injectabilă și seringi preumplute pentru injecții s.c. *Indicații*: profilaxia trombozelor și a emboliilor chirurgicale, prevenirea coagulării în cursul hemodializei și a circulației extracorporeale, tratamentul trombozelor venoase și al emboliilor.

În atenția asistenților medicali. Injectarea s.c. a heparinelor cu masă moleculară mică se face de preferință în țesutul subcutanat al peretelui abdominal anterior, în regiunile laterale (flancuri).

8.3.3. ALTE ANTITROMBOTICE

~ **Sulodexid (Vessel Due F®)** este un glicozaminoglican cu multiple efecte: antitrombotic, fibrinolitic, hipolipemiant, hipofibrinogenemiant. Administrat inițial i.m. sau i.v., tratamentul se continuă apoi pe cale orală. *Indicații*: tromboze arteriale și venoase, accidente vasculare ischemice. *Contraindicații*: boli și sindroame hemoragice; sângerări recente; sarcină.

8.3.4. ENZIME FIBRINOLITICE ȘI TROMBOLITICE [B 01 AD]

Aceste medicamente acționează prin lizarea și solubilizarea cheagului deja format. Sunt utilizate doar curativ, nu și profilactic, în afecțiunile produse prin formarea de trombusuri în artere.

~ **Streptokinaza (Streptase®)** se prezintă sub formă de liofilizat pentru preparat soluție inj. *Indicații:* infarct miocardic; embolie pulmonară; tromboză venoasă profundă; ocluzie arterială periferică prin tromboze sau embolie. *Contraindicații*: hemoragii; accident vascular cerebral; ulcer gastroduodenal; perioada postoperatorie și postpartum; HTA.

~ **Alteplaza (Actylise®)** este o glicoproteină, activatoare a plasminogenului tisular, având intens efect fibrinolitic. *Indicații*: infarct de miocard, embolie pulmonară. Se prezintă ca pulbere liofilizată pentru preparat soluție inj. i.v.

~ **Reteplaza (r-PA) (Rapilysin®)** este un alt activator al plasminogenului, transformându-l în plasmină. Aceasta lizează și lichefiază cheagul de sânge (trombusul, embolusul), datorită efectului fibrinolitic. *Indicația majoră:* infarctul miocardic.

8.4. PRODUSE ŞI DERIVATE DE SÂNGE [B 05 AN]

8.4.1. PRODUSE SANGVINE LABILE (PSL)

Sunt cele care se degradează uşor; din acest motiv trebuie păstrate în frigider, la 4°-8°C (sau în congelator, dacă sunt produse congelate). Se scot şi se încălzesc la temperatura corpului chiar înainte de administrare. Odată încălzite trebuie utilizate sau aruncate, NU mai pot fi răcite din nou sau recongelate!

~ **Sânge total** în pungi de pvc: grupele O_I, A_{II}, B_{III}, AB_{IV} (în prezent există tendinţa de a se renunţa la numerele romane însoţitoare de lângă litera care desemnează grupa); toate grupele putând fi Rh pozitive sau Rh negative. *Indicat* în hemoragii masive externe sau interne.

~ **Concentrat eritrocitar** (masă eritrocitară) în pungi de pvc: aceleaşi grupe şi Rh. Este o suspensie bogată de eritrocite în plasmă, realizând un hematocrit de 80% şi o hemoglobină de 45 g/dl (deci mai mult decât dublu faţă de sângele total). *Indicat* în anemii la prematuri, bolnavi politransfuzaţi, persoane imunizate faţă de produse sangvine, la cei care au prezentat incidente posttransfuzionale.

~ **Concentrat eritrocitar deleucocitat,** realizat prin filtrare, este *indicat* la politransfuzaţi, la gravide, copii cu talasemie.

~ **Concentrat trombocitar** (masă trombocitară) în pungi de pvc: aceleaşi grupe şi Rh. O unitate = 0,5 x 10^{11} trombocite. *Indicat* la bolnavii cu trombocitopenii însoţite de sângerare sau care necesită intervenţii chirurgicale.

~ **Plasmă proaspătă congelată (PPC)** în pungi de pvc: aceleaşi grupe şi Rh. Datorită congelării, factorii de coagulare se păstrează nealteraţi. Înaintea administrării se decongelează în apă caldă şi se aduce la temperatura corpului. Odată decongelată trebuie utilizată, NU se mai poate recongela. *Indicaţii*: coagulare intravasculară diseminată (CID) cu scăderea tuturor factorilor de coagulare; ciroză hepatică cu sinteză deficitară a factorilor de coagulare în ficat (fibrinogen, protrombină, proaccelerină, proconvertină, factorul Stuart-Prower); boala von Willebrand şi hemofilie tip A şi tip B (în absenţa concentratelor de factor VIII respectiv de factor IX)

~ **Crioprecipitat de globulină antihemofilică** A în pungi de pvc: aceleaşi grupe şi Rh. Conţine globulina antihemofilică A (= factorul VIII al coagulării) în concentraţie de 5 u.i./ml (sau 0,5-1 mg/dl), fibrinogen (= factorul I) în concentraţie de 200-400 mg/dl şi factorul stabilizator al fibrinei (= factorul XIII). Indicaţii: hemofilie tip A; boala von Willebrand.

Toate produsele sangvine labile, înainte de a fi transfuzate, se încălzesc la temperatura corpului, se examinează să nu conţină flocoane în suspensie şi se administrează fără întârziere.

Incidente posttransfuzionale imediate (în atenţia asistenţilor medicali): frison; febră; prurit; erupţie urticariană sau erupţie alergică de alt tip; edeme

alergice; stare de anxietate; dureri toracice, abdominale sau lombare; greaţă; vărsături; dispnee; tahicardie; fenomene de edem pulmonar acut; hipotensiune arterială; şoc anafilactic; oligoanurie; hemoglobinurie; icter hemolitic; apariţia de sângerări.

Complicaţii posttransfuzionale tardive: flebită la locul de introducere a acului; infectare cu virus HIV; infectare cu virus hepatitic B sau C; infectare cu virus citomegalic (CMV).

8.4.2. PRODUSE SANGVINE STABILE

~ **Plasmă uscată** (liofilizată) în flacoane de sticlă. *Indicaţii*: arsuri; şoc operator, obstetrical, traumatic sau toxiinfecţios; peritonite.

~ **Albumină umană** *(Human albumin)* **5%, 10% sau 20%** în flacoane de sticlă. *Indicaţii*: stări de hipoproteinemie; insuficienţă hepatică acută; ciroză hepatică; sindrom nefrotic; arsuri; şoc operator sau traumatic.

~ **Concentrat de factor VIII,** în flacoane mici de sticlă. *Indicaţii*: hemofilie tip A; boala von Willebrand.

~ **FEIBA** (*factor eight inhibitors bypass activity*): pulbere liofilizată dizolvabilă. Indicaţii: în hemofilia tip A, în cazurile în care au apărut inhibitori (anticorpi anti-factor VIII, care anihilează activitatea acestuia).

~ **Concentrat de factor IX.** *Indicaţii*: hemofilie tip B.

~ **Factor VII a recombinant (Novo Seven®)** în flacoane de sticlă. Indicaţii: hemofilie tip A şi tip B, în special în cazurile unde apar inhibitori (anticorpi anti-factor VIII); boala von Willebrand.

8.5. SOLUŢII MACROMOLECULARE SUBSTITUENTE DE PLASMĂ („*PLASMA EXPANDER*") [B 05 AA]

Au *indicaţii* în şocul traumatic, şocul din pancreatita acută şi peritonită, şoc cardiogen, şoc toxico-septic, şoc în arsuri, coagulare intravasculară diseminată (CID) şi în special în şocul hipovolemic prin restaurarea volumului plasmatic. (*Atenţie*: în şocul hemoragic este necesară administrarea de sânge total şi doar provizoriu pot fi folosite soluţii macromoleculare care NU au aport de elemente celulare sangvine!). Preparate:

~ **Dextran 40,** soluţie perfuzabilă 10% conţine macromolecule de dextran cu masa moleculară 40 000. Se prezintă în două variante: în soluţie glucoză 5% sau în soluţie clorură de Na 0,9% („ser fiziologic").

~ **Dextran 70,** soluţie perfuzabilă 6% conţinând dextran cu masa moleculară 70 000, tot în două variante: în soluţie glucoză 5% sau în soluţie clorură de Na 0,9%.

~ **Poligelină (Haemaccel®)**, soluție perfuzabilă conținând polipeptide obținute din degradarea gelatinei.

~ **Hidroxietilamidon (Hetastarch)** se prepară din amidon bogat în amilopectină, având masa moleculară 450 000; printr-o reacție cu eter se obțin mai mulți radicali hidroxil. Produse comerciale: **Haes-steril®**, soluție perfuzabilă 6%; **Venofundin®**, soluție perfuzabilă 6%; **Voluven®**, soluție perfuzabilă 6%.

Farmacotoxicologie. Toate soluțiile macromoleculare substituente de plasmă pot declanșa febră, frisoane, greață, vărsături și reacții alergice până la șoc anafilactic. Sunt *contraindicate* în insuficiența cardiacă congestivă, în stări de hiperhidratare, în insuficiența renală acută.

9. MEDICAŢIA APARATULUI CARDIOVASCULAR

DEFINIŢII SI EXPLICAŢII

Bloc atrioventricular (A-V) = disocierea contracţiilor ventriculare faţă de contracţiile atriale, astfel încât succesiunea normală (sistolă atrială urmată de sistolă ventriculară) nu mai există, cele două părţi ale inimii având o activitate separată şi independentă. Întotdeauna alura ventriculară, imprimată de nodulul atrioventricular Aschoff-Tawara – devenit independent în caz de bloc A-V – este mai lentă (ritm nodal = aproximativ 40 de contracţii/minut) decât frecvenţa atrială condusă de nodulul sinusal Keith-Flack (ritm sinusal = cca. 60-70 de contracţii/minut).

Complexul QRS pe ECG = un grup de trei unde alăturate, vizibile pe traseul electrocardiografic şi care reprezintă faza de depolarizare electrică a ventriculului, corespunzând cu începutul sistolei ventriculare. Durata normală = 0,06-0,10 secunde.

Intervalul P-Q pe ECG = atriograma = porţiunea de traseu electrocardiografic alcătuită din unda P şi segmentul P-Q (corespunzând sistolei atriale şi timpului de conducere a stimulului de excitaţie de la atrii la ventricule). Durata normală = 0,12-0,22 secunde.

Intervalul Q-T pe ECG = porţiunea principală din ventriculogramă (care de fapt mai include şi alte elemente) = porţiunea de traseu electrocardiografic alcătuită din complexul de unde QRS + segmentul S-T + unda T (corespunzând depolarizării şi repolarizării ventriculare, deci sistolei ventriculare). Durata normală = 0,24-0,42 secunde

Potenţial de acţiune = potenţial bioelectric = potenţialul electric al unui ţesut excitat, exprimând diferenţa de tensiune electrică între zona excitată (potenţialul nepropagat) şi cea neexcitată a substanţei vii (potenţialul propagat). Valoarea medie = 40-90 mV.

Reacţie lupoidă = apariţia unei erupţii cutanate asemănătoare celei din lupusul eritematos sistemic, însoţită uneori şi de alte manifestări (articulare, renale), dar fără a avea în totalitate caracterele bolii şi nici substratul ei. Este produsă de factori medicamentoşi, toxici sau alergici.

Sindromul WPW (Wolff-Parkinson-White) = tulburare de ritm cardiac din cauza existenţei din naştere (congenitală) a unui fascicol suplimentar de ţesut nodal (fasciculul Kent) şi care constă în crize de tahicardie paroxistică şi modificări ale ECG.

x
x x

În structura miocardului există două tipuri de ţesut:

~ fibrele musculare striate ale miocardului, unite între ele şi alcătuind astfel un sinciţiu. Aceste fibre îndeplinesc funcţia de contracţie a inimii;

~ ţesutul nodal (excitoconductor) este un ţesut embrionar (nodal) cu rol de producere ritmică a stimulului pentru contracţie şi de propagare a lui către fibrele contractile. Acest ţesut este format – în ordinea producerii şi transmiterii stimulului – din nodulul sinoatrial, nodulul atrioventricular, fasciculul His (cu ramura stângă şi dreaptă, fiecare destinată ventriculului dinpartea respectivă) şi reţeaua de fibre Purkinje.

9.1. CARDIOTONICE DIGITALICE (GLICOZIZI CARDIOTONICI) [C 01 A]

În prezent, din gama cândva largă de glicozizi digitalici, cea mai mare parte nu se mai foloseşte în practica medicală curentă. S-au scos din uz preparatele

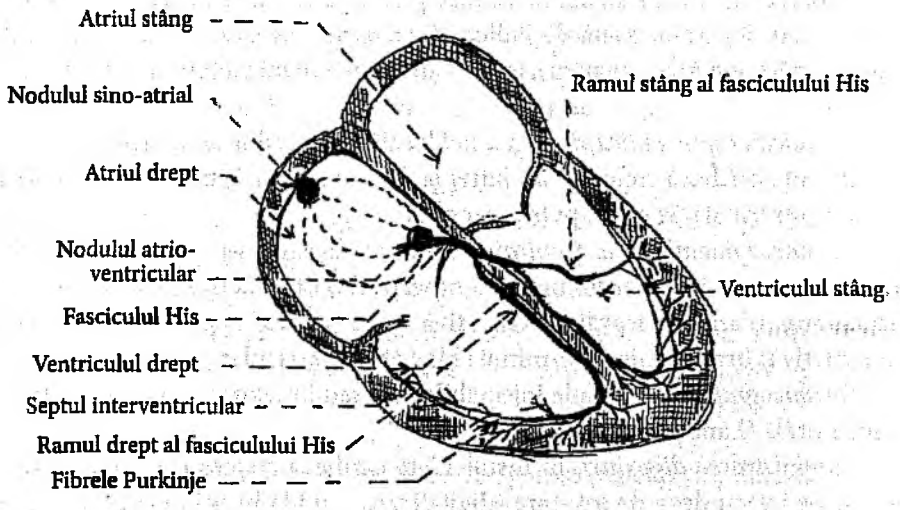

Fig. 15. Ţesutul nodal (excitoconductor) al inimii. Stimulul de contracţie la naştere în nodulul sinoatrial; de aici se propagă prin musculatura atrială până la nodulul atrioventricular, de unde se transmite mai departe prin fasciculul His şi cele două ramuri ale sale (stângă şi dreaptă). Astfel, ajunge în fibrele reţelei Purkinje care îl conduc spre miocardul ventricular, comandând contracţia (sistola) ventriculară.

din *Digitalis purpurea* (degeţelul roşu), rămânând ca agent terapeutic doar principalul reprezentant din *Digitalis lanata* (degeţelul lânos): **digoxina**. Ca mod de a acţiona, glicozizii digitalici se fixează pe receptorii specifici de la nivelul miocardului determinând ieşirea ionilor de K din celule, pătrunderea Na în locul lui şi sporirea ionilor de Ca intracelulari. Acţiunile digoxinei (asemănătoare în bună parte cu ale celorlalţi glicozizi digitalici) asupra funcţiilor inimii sunt de stimulare a miocardului contractil (efecte pozitive) şi de inhibare a ţesutului nodal (= ţesutul excitoconductor al inimii) (efecte negative). Ele pot fi astfel rezumate:

~ efect batomotrop pozitiv: de creştere a excitabilităţii inimii, favorizând automatismul ectopic;

~ efect tonotrop pozitiv: de creştere a tonusului de bază al miocardului;

~ efect inotrop pozitiv: de creştere a forţei de contracţie a miocardului, mărind astfel performanţa acestuia;

~ efect cronotrop negativ: de scădere a ritmului (frecvenţei) cordului prin stimulare vagală, rezultând bradicardie;

~ efect dromotrop negativ: de încetinire (până la blocare) a transmiterii impulsului de contracţie de la atrii la ventricule.

Pe un cord în insuficienţă, aceste efecte sunt mai intense şi totodată benefice, determinând creşterea marcată a debitului cardiac, diminuarea tahicardiei, scăderea presiunii venoase sistemice.

Deoarece epurarea digoxinei se face prin rinichi, în toate cazurile cu insuficienţă renală care necesită digitalice, doza se micşorează şi intervalele dintre administrări se măresc, pentru a evita acumularea medicamentului în organism şi efectele toxice de supradozare.

Farmacoterapie. Indicaţiile digoxinei (şi ale glicozizilor digitalici în general): insuficienţă cardiacă congestivă; flutter şi fibrilaţie atrială; tahicardia paroxistică supraventriculară; edem pulmonar acut.

Farmacoepidemiologie. Contraindicaţii: cardiomiopatia restrictivă (fibroelastoza endocardică); cardiomiopatia hipertrofică obstructivă prin stenoză aortică subvalvulară; pericardită exsudativă cu tamponada cordului; pericardită constrictivă; bradicardie < 50/minut; bloc atrioventricular.

Farmacografie. Există fiole injectabile i.m. sau i.v., comprimate a 0,250 mg; soluţie orală (Lanoxin®) în picături.

Administrarea digoxinei. În insuficienţa cardiacă congestivă decompensată se începe i.v. cu doza de saturare (digitalizare) rapidă în primele 24-28 ore (= doza de încărcare), divizată în trei injecţii la interval de opt ore; apoi se continuă cu doza de întreţinere, reprezentând cca 1/4 – 1/8 din doza de saturare rapidă, administrată per os, i.m. sau i.v. [→ Tabelul 9.1]

Farmacotoxicologie. Reacţiile adverse ale digoxinei sunt importante, din acest motiv tratamentul cu digitalice se efectuează sub supraveghere medica-

Tabelul 9.1. Unele proprietăţi şi posologia digoxinei

Parametri	Administrare per os	Administrare i.v.
Perioada de latenţă (până la începerea acţiunii)	1-2 ore	5-30 minute
Efectul maxim se instalează în	6-7 ore	1-3 ore
Durata efectului	4-8 zile	3 zile
Durata toxicităţii	Până în 2 zile	
Nivelul seric terapeutic adulţi	0,8 – 2 ng/ml (= 1,02 – 2,56 nmol/l)	
Nivelul seric toxic adulţi	Peste 3 ng/ml (= peste 3,84 nmol/l)	
Doza de saturare (digitalizare) rapidă = doza de încărcare, la adulţi	Iniţial 1 mg; apoi câte 0,50 mg la 8 ore (în total 3 doze/24 ore)	Iniţial 0,50 mg; apoi câte 0,25 mg la 8 ore (3 doze/24ore)
Doza de întreţinere adulţi	0,125-0,50 mg/zi în priză unică	0,10 – 0,40 mg/zi în administrare unică i.v. sau i.m.
Dozele în insuficienţa renală în funcţie de clearance-ul la creatinină (Clcr)	La Clcr de 10 – 50 ml/minut doza zilnică se reduce la 25% – 75% din doza uzuală zilnică şi se administrează la intervalele obişnuite. Sau se pot administra dozele normale, dar distanţate la câte 36 ore. La Clcr < 10 ml/minut, doza zilnică se reduce la 10% – 25% din doza uzuală zilnică şi se administrează la intervalele obişnuite. Sau se pot administra dozele normale, dar spaţiate la câte 48 de ore.	

lă, cu numărarea pulsului de 2-3 ori/zi şi cu monitorizarea ECG. Pot surveni greţuri, vărsături, diaree, extrasistole (produc palpitaţii), ritm bigeminat, bradicardie, blocuri ale inimii, modificări importante ale ECG. Intoxicaţia digitalică → Cap.32 – INTOXICAŢII ACUTE.

9.2. STIMULENTE CARDIACE: AGENŢI ADRENERGICI ŞI DOPAMINERGICI

Aceste medicamente acţionează asupra receptorilor corespunzători din miocard, dar şi asupra unor receptori situaţi în alte organe. Efectul lor este de stimulare şi de intensificare a contracţiilor miocardice şi de creştere a tonusului din tunica musculară a arterelor şi a arteriolelor.

~ **Adrenalina (epinefrina)** acţionează agonist (cu efect de stimulare):
– asupra receptorilor β_1-adrenergici situaţi în ţesutul miocardic şi în ţesutul excitoconductor al inimii, producând tahicardie şi creşterea travaliului cardiac;
– asupra receptorilor α_1- adrenergici situaţi în musculatura netedă a arteriolelor din circulaţia sistemică, producând creşterea tensiunii arteriale;
– asupra receptorilor α_2- adrenergici situaţi în musculatura netedă a arteriolelor din circulaţia pulmonară, determinând creşterea tensiunii pulmonare;

– asupra receptorilor β_2 – adrenergici situaţi în musculatura netedă din peretele bronhiilor mici şi bronhiolelor, producând dilatare bronşică (efect utilizat cândva în criza de astm bronşic, înainte de apariţia bronhodilatatoarelor actuale). *Indicaţiile adrenalinei*: în reanimarea cardiocirculatorie (administrare i.v. lent, diluată); în asociere cu anestezice locale (administrare s.c.); şoc anafilactic şi edeme alergice (administrare i.v. lent, diluată sau s.c. repetată). În administrarea i.m. prezintă risc de necroză locală. *Farmacografie:* este livrată în fiole a 1 ml sol. 1‰ (= 1 mg/ml).

~ **Noradrenalina:** efecte asemănătoare adrenalinei, dar cu o intensitate mai mică. *Indicaţii:* colaps vascular. Administrare i.v. după diluare în SG 5%.

~ **Dopamina** se comportă ca un agent agonist al receptorilor α- şi β-adrenergici. În doze mici este coronarodilatator şi arteriolodilatator pentru vasele cerebrale şi renale; în doze medii este cardiostimulent; în doze mari este vasoconstrictor al arterelor şi venelor. *Indicaţii*: şoc cardiogen, şoc traumatic, şoc septic. *Reacţii adverse:* tahicardie, tulburări de ritm cardiac, HTA. Administrare în PEV, după diluare prealabilă în SF sau SG 5%.

~ **Dobutamina (Dobutrex®)** este agent agonist al receptorilor β_1-adrenergici, producând tahicardie şi creşterea travaliului cardiac. *Indicaţii*: miocardite, infarct miocardic, şoc cardiogen, şoc septic. *Reacţii adverse:* aceleaşi ca → Dopamina. Administrare în PEV, după diluare prealabilă în SF sau SG 5%.

~ **Etilefrina (Thomasin®)** acţionează asupra receptorilor β_1- şi α_1-adrenergici, determinând creşterea travaliului cardiac şi a tensiunii arteriale. *Indicaţii*: hipotensiune arterială de cauză traumatică, toxică, postoperatorie, hipotensiune ortostatică. Administrare orală, s.c., i.m. şi i.v. în bolus sau în PEV după diluare prealabilă în SG 5%.

~ **Midodrina (Gutron®)** acţionează agonist asupra receptorilor α_1 – adrenergici din arterele periferice, producând o creştere a tensiunii arteriale. *Indicaţii*: hipotensiune arterială esenţială, ortostatică, postoperatorie, postpartum, din convalescenţă. Contraindicaţii: HTA, hipertrofie de prostată, hipertiroidism. *Reacţii adverse:* dureri precordiale, tulburări de ritm cardiac; retenţie acută de urină. Administrare per os, i.m., i.v.

9.3. MEDICAMENTE ANTIARITMICE [C 01 B]

Tulburările de ritm cardiac includ:

~ aritmii de origine sinusală: stimulul de contracţie porneşte din sinusul atrial, dar ritmul este modificat faţă de normal;

~ aritmii provocate de apariţia unor focare ectopice (= heterotope, adică anormal situate) de producere a stimulilor de contracţie miocardică. Din această categorie fac parte extrasistolele atriale şi cele ventriculare, flutterul atrial, fibrilaţia atrială, tahicardia paroxistică supraventriculară, nodală sau atrială;

~ aritmii prin tulburări de conducere a stimulilor de contracție a miocardului: bloc sinoatrial, bloc atrioventricular.

Medicamentele antiaritmice acționează asupra circulației ionilor prin canalele membranare. Influxul (pătrunderea în celulă) de ioni de Na și Ca produce depolarizarea membranară, generând potențialul de acțiune al fibrelor miocardice. Repolarizarea are loc prin efluxul (ieșirea din celule) a ionilor de potasiu.

Clasificarea antiaritmicelor (după Vaughan-Williams) are drept criteriu acțiunea lor electrofiziologică.

Antiaritmicele din clasa I [clasificarea→ Tabelul 9.2] acționează ca stabilizatori de membrane. Ele se subîmpart în alte trei clase, notate I A, I B și I C.

Clasa I A cuprinde antiaritmice care prelungesc durata potențialului de acțiune. Dintre ele, cel mai vechi este **chinidina,** izomer al chininei, care scade permeabilitatea membranară pentru ionii de Na, realizând o stabilizare a membranei.

Farmacoterapie. Indicațiile chinidinei: flutter atrial și fibriație atrială, extrasistole atriale frecvente.

Farmacoepidemiologie. Contraindicații: tahicardii ventriculare; bloc atrioventricular; insuficiență cardiacă congestivă; endocardită lentă; hipertiroidism.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: numeroase, putând produce tulburări chiar din partea inimii (bloc atrioventricular și aritmii ventriculare); cinconism (fenomene toxice minore la persoanele cu idiosincrazie la derivații chininei).

Clasa I B cuprinde substanțe care reduc durata potențialului de acțiune. Principala substanță este **lidocaina (xilina)** pentru uz cardiologic. *Farmacoterapie. Indicațiile lidocainei:* extrasistole ventriculare; tahicardii ventriculare; aritmii prin supradozare digitalică.

Farmacoepidemiologie. Contraindicații: bloc atrioventricular; insuficiență cardiacă; insuficiență hepatică; alergie specifică.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse: somnolență; convulsii tonico-clonice.

Clasa I C cuprinde substanțe care nu modifică durata potențialului de acțiune. Cea mai reprezentativă este **flecainida.**

Farmacoterapie. Indicațiile flecainidei: tahicardie paroxistică supraventriculară; extrasistole ventriculare; sindrom WPW.

Farmacoepidemiologie. Contraindicații: bloc atrioventricular; infarct miocadic recent; șoc cardiogen.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse numeroase: palpitații; tahicardie; aritmii; hipotensiune arterială; dispnee; cefalee; anxietate; parestezii; amețeli; depresie; somnolență; tulburări vizuale; vărsături; diaree.

Antiaritmicele din clasa a II-a sunt antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici. Din această clasă face parte **propranololul,** care este betablocant adrenergic neselectiv [→ Cap.5 – MEDICAȚIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV].

Farmacoterapie. Indicaţiile propranololului: tahicardii şi aritmii supraventriculare; extrasistole atriale şi ventriculare; HTA; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă; crize hipoxice din tetralogia Fallot; migrenă.

Farmacoepidemiologie. Contraindicaţii: bradicardii; insuficienţă cardiacă; bloc atrioventricular; hipertensiune pulmonară; astm bronşic; hipoglicemie; ulcer gastroduodenal; ischemii periferice.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse: astenie; hipotensiune arterială; bradicardie; bronhospasm; agravarea insuficienţei cardiace.

Antiaritmicele din clasa a III-a sunt inhibitori potenţiali ai fluxului potasic. Dintre aceştia, **amiodarona** are cele mai multe *indicaţii:* tahicardii atriale şi ventriculare; flutter şi fibrilaţie atrială; extrasistole atriale şi ventriculare; pre- şi postinfarct miocardic.

Farmacoepidemiologie. Contraindicaţii: bradicardii; bloc atrioventricular; distiroidii; sarcină.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse: bradicardie sinusală; greaţă; hepatită; ataxie; tremor; fibroză pulmonară.

Antiaritmicele din clasa a IV-a sunt inhibitoare ale fluxului calcic. Aici se încadrează **verapamilul**, având următoarele *indicaţii:* tahicardie paroxistică supraventriculară; sindrom WPW; tahicardii ventriculare; flutter şi fibrilaţie atrială; extrasistole; HTA uşoară şi medie; cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Farmacoepidemiologie. Contraindicaţiile. verapamilului: insuficienţă cardiacă; şoc cardiogen; bradicardie; hipotensiune arterială; bloc atrioventricular.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse: greaţă; constipaţie; bradicardie; hipotensiune arterială; insuficienţă cardiacă; astenie; ameţeli; somnolenţă.

Din alte grupe de medicamente, următoarele au proprietăţi antiaritmice:

- **Digoxina**, glicozid digitalic care este pe de o parte batmotrop, tonotrop şi inotrop pozitiv, pe de altă parte cronotrop şi dromotrop negativ. *Indicaţii, contraindicaţii, reacţii adverse* → Cardiotonicele digitalice (glicozizii cardiotonici) [C 01 A].
- **Adenosina** restabileşte ritmul sinusal normal în TPSV, unde are *indicaţia* majoră. Dintre *reacţiile adverse amintim:* greaţă; bronhospasm; dispnee; bradicardie.

În atenţia asistenţilor medicali

Ţinând seama de numeroasele reacţii adverse, unele cu risc vital, administrarea medicaţiei antiaritmice se face, la iniţierea tratamentului şi la administrările i.v., numai în spital, sub supravegherea medicală a unui personal cu experienţă şi cu monitorizarea manifestărilor clinice, pulsului şi ECG. Se

va ține seama de contraindicațiile și precauțiile prevăzute în prospectele care însoțesc medicamentul (prospectele trebuie citite în totalitate!), se va urmări evitarea numeroaselor incompatibilități ale acestor medicamente [→ Cap. 30 – REACȚII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR și cap. 31 – INTERACȚIUNI ȘI INCOMPATIBILITĂȚI MEDICAMENTOASE] și se va opri medicația la apariția reacțiilor adverse importante. Orice modificări în schema terapeutică se fac cu aceleași precauții.

Tabelul 9.2. Medicamentele antiaritmice (clasificarea după Vaughan-Williams) [C 01 B]

Clasa antiaritmicelor	D.C.I. a medicamentului	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Efecte secundare	Căi de excreție
Clasa I A (prelungesc durata potențialului de acțiune)	Chinidină sulfat	Chinidină sulfat (comprimate)	Diaree, tinitus, hipotensiune arterială, prelungirea intervalului Q-T pe ECG, anemie, trombocitopenie.	Hepatică
	Procainamidă	Pronestyl®	Greață, sindrom lupoid, agranulocitoză, prelungirea intervalului Q-T pe ECG.	Renală și hepatică
	Disopiramidă		Depresie miocardică, bloc atrioventricular, prelungirea intervalului Q-T, efecte anticolinergice.	Renală și hepatică
Clasa I B (reduc durata potențialului de acțiune)	Lidocaină	Xilină (fiole inj. i.v.)	Stare de confuzie, convulsii, stop respirator.	Hepatică
	Mexiletină	Mexitil® (capsule, fiole inj.)	Greață, tremor, tulburări de mers.	Hepatică
	Tocainidă		Greață, confuzie, tremor, reacții lupoide.	Renală și hepatică
Clasa I C (NU modifică durata potențialului de acțiune)	Flecainidă	Tambocor® (comprimate)	Greață, vărsături, exacerbarea aritmiei ventriculare, prelungirea intervalelor P-R și a complexului QRS pe ECG.	Renală și hepatică
	Propafenonă	Propafenonă (comprimate); Rytmonorm® (comprimate, fiole inj.i.v. lent sau în PEV)		Renală și hepatică

Continuare tabelul 9.2.

Clasa a II-a	Propranolol	Propranolol (comprimate, fiole inj. i.v.)	Bradicardie, insuficienţă cardiacă congestivă, bloc atrioventricular, bronhospasm.	Hepatică *Obs.* este β2-blocant neselectiv, contraindicat în astmul bronşic şi în insuficienţa cardiacă.
Clasa a III-a	Amiodaronă	Amiodaronă (comprimate); Cordarone® (comprimate, fiole inj.)	Tulburări tiroidiene, fibroză pulmonară, hepatită, microdepozite corneene, coloraţie albastră a pielii, prelungirea intervalului Q-T.	
	Bretiliu	Fiole inj. i.v.	HTA tranzitorie, hipotensiune ortostatică, greaţă, dureri parotidiene.	Renală
	Sotalol	Sotalol; Darob® (comprimate); Sotalex® (comprimate, fiole inj.)	Fatigabilitate, bradicardie, exacerbarea aritmiei ventriculare.	Renală *Obs.* Este β2-blocant neselectiv
Clasa a IV-a	Verapamil	Verapamil; Isoptin® (comprimate, drajeuri, fiole inj.)	Bloc atrioventricular, insuficienţă cardiacă congestivă, hipotensiune, constipaţie.	Hepatică
	Diltiazem	Altiazem RR® (caps.); Diltiazem, Diltizem® (comprimate); Dilzem parenteral® (pulbere liofilizată pentru preparat soluţie inj. i.v.)	Astenie, cefalee, ameţeli, somnolenţă, edeme periferice, bradicardie	
Medicamente cu acţiune antiaritmică aparţinând altor clase	Digoxin	Digoxin (comprimate, fiole inj.); Lanoxin® (soluţie orală, fiole inj.)	Greaţă, bloc atrioventricular, aritmii ventriculare şi supraventriculare.	Renală
	Adenosină	Adenocor® (flacoane inj. i.v. în bolus)	Hipotensiune tranzitorie sau dispariţia contracţiilor atriale.	

9.4. VASODILATATOARE CORONARIENE [C 01 D]

Indicația majoră a acestor medicamente este angina pectorală în toate formele ei: angina pectorală stabilă, instabilă și în stadiul de preinfarct.

Tabelul 9.3. Vasodilatatoare coronariene [C 01 DA]

Clasificare după durata de acțiune	Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
Agenți coronarodilatatori cu durată de acțiune scurtă	Nitrați organici	Nitroglicerină	Nitroglicerină (comprimate sublinguale; comprimate) Lenitral® (soluție perfuzabilă i.v.) Trinitrosan® (concentrat pentru sol. perfuzabilă i.v.).	Indicați în criza acută de angor pectoris, administrați la intervaluri diferite în funcție de nevoie.
		Nitroglicerină aerosoli sublinguali	Nitromint® (spray s.l.)	
		Izosorbid dinitrat (ISDN) sublingual	Cordil® (spray sublingual; comprimate s.l.)	
Agenți coronarodilatatori cu durată de acțiune prelungită	Nitrați organici	Izosorbid dinitrat (ISDN) oral	Isodinit® (comprimate; compr. cu eliberare prelumgită)	Indicați în perioadele intercritice
		ISDN cu acțiune prelungită	Dinicord Retard (capsule cu eliberare prelungită)	
		Izosorbid mononitrat (ISMO) oral	Mononitron® EP (compr.filmate cu eliberare prelungită).	
		Nitroglicerină plasture tegumentar	Nitroderm TTS® (sistem transdermic, se aplică dimineața, se îndepărtează seara la culcare); Deponit NT 10® (sistem transdermic).	
		Unguent cu nitroglicerină 2%		
		Pentaeritril tetranitrat	Nitropector® (comprimate)	

~ **Nitroglicerina** are efecte coronarodilatatoare rapide, dar de scurtă durată (exceptând formele cu eliberare prelungită). Ea se poate administra sublingual (comprimate s.l. și spray oral), per os (comprimate), în PEV lentă sau sub formă de sistem transdermic (plasture care asigură o absorbție lentă și de durată a substanței).

~ **Pentaeritril tetranitrat (Nitropector®)**, preparat tot pe bază de nitrați organici, are o perioadă de latență mai lungă până la instalarea efectului, dar și o acțiune prelungită. Administrare orală (comprimate).

~ **Izosorbid dinitrat (Diniter®)** are proprietăți asemănătoare nitroglicerinei. Se prezintă sub formă de comprimate, capsule cu eliberare prelungită și spray oral.

~ **Izosorbid mononitrat (Mononitron®)** are o durată de acțiune mai lungă față de dinitrat. Administrare orală (capsule cu eliberare prelungită și comprimate cu eliberare prelungită).

Pentru detalii privind vasodilatatoarele coronariene → Tabelul 9.3.

Tabelul 9.4. Vasodilatatoare coronariene administrate i.v. și substanțe inotrop pozitive utilizate în infarctul miocardic

Medicament	Comentarii
Nitroglicerină	Ameliorează perfuzia sangvină a zonei de miocard ischemiat.
Nitroprusiat de sodiu	Vasodilatator mai puternic, dar ameliorează fluxul sangvin coronarian în mai mică măsură decât nitroglicerina. Sub tratament > 24 ore sau în insuficiența renală se vor urmări eventualele semne de intoxicație cu tiocianat (vedere încețoșată, tinitus, delir).
Dobutamină	Produce creșterea debitului cardiac, scăderea presiunii capilare pulmonare, dar nu crește TA.
Dopamină	Indicat numai dacă pacientul este hipotensiv (în acest caz, este preferabil dobutaminei). Efectul hemodinamic este în funcție de doză: o doză < 5 μg/kgc/minut crește fluxul sangvin renal; la o doză între 2,5 și 10 μg/kgc/minut este inotrop pozitiv; la o doză > 10 μg/kgc/minut este vasoconstrictor.
Amrinonă	Inotrop pozitiv și vasodilatator. Poate fi asociat cu dobutamină sau cu dopamină. Poate produce trombocitopenie.
Milrinonă	***Atenție,*** poate produce aritmii ventriculare.

Tabelul 9.5 – Betablocante indicate în cardiopatia ischemică cronică şi în hipertensiunea arterială primară [C 07]

Grupa farmacologică	D.C.I. a medicamentului	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Observaţii
Agenţi beta-blocanţi neselectivi [C 07 AA]	Propranolol	Inderal®; Propranolol (comprimate, fiole inj.)	
	Sotalol	Darob® (comprimate) Sotalex® (comprimate, fiole inj.)	
	Tertatolol	Evartan® (comprimate)	
	Labetolol		
	Nadolol		Este şi alfa-1 blocant
Agenţi beta-1 blocanţi selectivi [C 07 AB]	Acebutolol	Sectral® (comprimate)	Are şi acţiune beta-agonistă
	Atenolol	Atenolol; Atecor® (comprimate); Hypoten®; Tenormin® (compr.filmate)	
	Betaxolol	Lokren® (comprimate filmate)	
	Bisoprolol	Concor® (comprimate filmate)	
	Metoprolol	Betaloc®; Vasocardin® (comprimate); Metoprolol (comprimate, fiole inj.)	
	Nebivolol	Nebilet® (comprimate)	

Tabelul 9.6 – Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I (ACE) indicaţi în cardiopatia ischemică cronică şi în hipertensiunea arterială primară [C 09 A]

D.C.I. a medicamentului	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Observaţii
Captopril	Alkadil®; Captopril; Rilcapton® (comprimate)	*Efecte secundare:* hipotensiune arterială, angioedeme, erupţii cutanate, tuse, creşterea ureei sangvine, hiperkaliemie Cu excepţia fosinoprilului, dozele trebuie reduse la bolnavii cu insuficienţă renală.
Cilazapril	Inhibace® (comprimate)	
Enalapril	Enalap®; Enazil®; Tensapril® (comprimate). Enap® (comprimate, fiole inj.)	
Lisinopril	Alisin®; Tonolysin® (comprimate)	
Benazepril	Cibacen® (comprimate filmate)	
Fosinopil	Monopril®; Monoter® (comprimate)	
Imidapril	Tanatril® (comprimate)	
Quinapril	Accupro® (comprimate filmate)	
Ramipril	Tritace® (comprimate)	
Trandolapril	Gopten® (capsule)	

Farmacotoxicologie. Efecte secundare ale betablocantelor: bradicardie (mai puţin cele care au şi acţiune beta-agonistă); insuficienţă cardiacă congestivă; bronhospasm (mai puţin la agenţii beta-1 selectivi); disconfort gastrointestinal; scăderea toleranţei la glucoză sau chiar agravarea diabetului zaharat; la bărbaţi, impotenţă.

9.5. MEDICAŢIA ANTIHIPERTENSIVĂ [C 02]

Valorile tensiunii arteriale (TA) la un adult se interpretează conform tabelului 9.7.

Tabelul 9.7. Interpretarea tensiunii arteriale (TA) şi încadrarea hipertensiunii arteriale (HTA) la persoane adulte

Interpretarea şi încadrarea valorilor TA	TA sistolică (maximă) (mmHg)	TA diastolică (minimă) (mmHg)
TA optimă	< 120	< 80
TA normală	< 130	< 85
TA normal-înaltă (de graniţă)	130-139	95-89
HTA stadiul I (uşoară)	140-159	90-99
HTA stadiul II (medie)	160-179	100-109
HTA stadiul III (severă)	180-209	110-119
HTA foarte severă	> 210	> 120

ETIOPATOGENIA HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Există două forme de HTA:

 # HTA esenţială (primară), ale cărei cauze determinante nu pot fi precizate. Cauzele favorizante (factori de risc) sunt antecedentele familiale de hipertensiune arterială, vârsta înaintată, ateromatoza arterială şi ateroscleroza, obezitatea, sindromul metabolic, stresul repetat, sedentarismul.

 # HTA secundară apare în cursul a diferite boli organice:

~ boli renale (renoparenchimatoase): glomerulonefrita difuză acută şi cea cronică, unele tumori renale;

~ boli renovasculare: stenoza arterei renale, nefroscleroză arteriolară;

~ boli cardiovasculare: coarctaţia de aortă, anevrisme arteriovenoase;

~ boli endocrine: hipertiroidism, boala şi sindromul Cushing, feocromocitomul (tumoră benignă a medulosuprarenalei cu secreţie masivă de catecolamine = noradrenalină şi adrenalină), diabetul zaharat (complicat cu glomeruloscleroză);

~ colagenoze: lupusul eritematos sistemic (LES) cu nefropatie lupică, poliarterita nodoasă;

~ în sarcină: disgravidiile, eclampsia gravidică.

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR ANTIHIPERTENSIVE DUPĂ MECANISMUL DE ACŢIUNE

Pentru a realiza scăderea presiunii arteriale, medicamentele antihipertensive acţionează în diferite moduri şi la diferite niveluri.

9.5.1. Antihipertensive simpaticolitice, cu efect inhibitor fie asupra centrilor cardio- şi vasomotori din SNC, fie asupra terminaţiilor simpatice periferice, interferând cu mediatorul chimic (adică cu noradrenalina). Din această grupă fac parte:

~ **Clonidina**: scade presiunea arterială, fluxul sangvin tisular, debitul cardiac, forţa de contracţie a miocardului, frecvenţa cardiacă şi secreţia de renină.

~ **Metildopa**: scade rezistenţa periferică şi debitul cardiac. Nu afectează fluxul sangvin renal.

Ca *reacţii adverse*, aceste antihipertensive produc sedare excesivă, somnolenţă, uscăciunea gurii, constipaţie.

~ **Reserpina** (alcaloid din *Rauwolfia serpentina*) blochează funcţia sinapselor simpatice terminale din arteriole, scade depozitele de dopamină şi serotonină din SNC.

9.5.2. Blocante alfa-1 adrenergice:

~ **Prazosin**: acţionează asupra receptorilor α-adrenergici postsinaptici din musculatura netedă arteriolară, scăzând rezistenţa periferică arterială şi tonusul venos (rezultă arteriolo- şi venulodilataţie). *Reacţii adverse*: ameţeli, lipotimie datorate hipotensiunii ortostatice.

9.5.3. Blocante beta-adrenergice. Acţionează prin scăderea tonusului simpatic periferic, debitului cardiac şi a secreţiei de renină. Includ:

 # β-blocante neselective:

~ **Propranolol**. Efect bradicardizant, de agravare a insuficienţei cardiace şi a astmului; în plus, este hipoglicemiant.

~ **Sotalol.**

 # β-blocante selective. În prezent foarte mult utilizate. Cele mai importante:

~ **Acebutolol; atenolol; bisoprolol (Concor®); metoprolol (Betaloc®); nebivolol (Nebilet®).**

9.5.4. Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Împiedică transformarea angiotensinei I (substanţă inactivă) în angiotensina II (substanţă intens arteriolo-constrictoare) [→ Fig. 10 în cap. 4]. Medicamente din această grupă:

~ **Captopril; enalapril (Enap®); ramipril (Tritace®).**

9.5.5. Antagonişti ai angiotensinei II. Blochează receptorii angiotensinei II [→ Fig. 10 în cap. 4]. Aici se includ:

– **Losartan (Cozaar®); valsartan (Diovan®).**

9.5.6. Blocante ale canalelor de calciu. Produc vasodilatație arteriolară. Includ:

– **Diltiazem; nifedipină (Corinfar®); felodipină (Plendil®); verapamil (Isoptin®).**

9.5.7. Vasodilatatoare directe (musculotrope). Acționează direct asupra tunicii musculare netede a arteriolelor, determinând relaxarea ei. Din această grupă fac parte:

– **Fentolamină; minoxidil; diazoxid** – sunt medicamente tot mai puțin utilizate.

– **Nitroprusiatul de sodiu,** medicament indicat în urgențele hipertensive și în hipertensiunea arterială malignă; se administrează i.v. lent (prin injectomat).

9.5.8. Diuretice cu efect antihipertensiv. Acționează prin scăderea volemiei și depleția (descărcarea din organism) de sodiu.

– **Hidroclorotiazidă (Nefrix®).**

– **Furosemid,** diuretic de ansă cu acțiune rapidă și efect saluretic intens. Crește și eliminarea urinară de potasiu.

– **Indapamid (Tertensif®),** sulfonamidă cu acțiune diuretică moderată.

– **Spironolactonă (Aldactone®),** antagonist al aldosteronului și economizor de potasiu.

Pentru detalii → Tabelele 9.8, 9.9 și 9.10.

Tabelul 9.8. Clasificarea principalelor medicamente antihipertensive [C 02]

Clasa de medicamente după modul de acțiune	Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Observații
Antiadrenergice cu acțiune centrală (simpaticolitice)	Alcaloizi din *Rauwolfia serpentina*	Reserpină	Hipazin® (= reserpină + dihidralazină) (comprimate)	*Ind.*: HTA gradul II
	Combinații Rauwolfia + alcaloizi din secara cornută (ergot) + diuretice		Brinerdin® (= reserpină + dihidroergocristină + clopamid) (drajeuri)	
			Neocristepin® (= reserpină + dihidroergocristină + clortalidon) (drajeuri)	
		Metildopa	Dopegyt® (compr.)	
	Agoniști ai receptorilor imidazolici centrali	Clonidină	Clonidină (compr.); Haemiton® (compr.)	
		Moxonidină	Cynt® (compr.filmate) Physiotens®; (compr. filmate)	
		Rilmenidin	Tenaxum® (compr.)	

Continuare tabelul 9.8.

Antagonişti α1-adrenergici periferici (vasodilatatoare arteriolare)		Prazosin	Minipres® (compr.)	
		Doxazosin	Cardura® (compr.) Doxazosin (compr.)	
		Terazosin	Hytrin® (compr.)	
		Diazoxid	Hyperstat® (fiole i.v.)	Administrare în PEV rapidă
Betablocante	Betablocante neselective	Propranolol	Propranolol; Inderal® (comprimate, fiole)	*Ind.*: HTA esenţială; HTA renală
		Sotalol	Sotalol (comprimate)	
	Combinaţii ale β-blocantelor neselective	Distonocalm (compr.) = alcaloizi din rădăcina de belladonă + alcaloizi din secara cornută + propranolol + amital		
		Atenolol	Atenolol; Atecor®; Atenocor® (compr.)	
		Bisoprolol	Concor® (compr. film.)	
		Betaxolol	Lokren® (comprimate filmate)	Cardioselectivitate mare
		Celiprolol	Celipres® (comprimate filmate)	
		Metoprolol	Betaloc® (comprimate, fiole) Vasocardin® (compr.)	
		Nebivolol	Nebilet® (compr.)	*Ind.*: HTA esenţială
	Betablocante cu efecte asociate alfa-blocante	Carvedilol	Coryol® (compr.)	*Ind.*: HTA esenţială
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) [C 09 A]		Captopril	Captopril; Rilcapton® (compr.)	
		Enalapril	Enalapril; Enap®; Megapress®; Tensapril® (compr.)	
		Fosinopril	Monopril® (compr.)	
		Lisinopril	Lisiren®; Tonolysin® (comprimate)	
		Perindopril	Prestarium® (compr.)	
		Ramipril	Tritace® (comprimate)	
		Trandolapril	Gopten® (capsule)	
	Combinaţii ale inhibitorilor ECA cu diuretice	Enalapril + diuretic	Tensapril® H (compr.) = enalapril + hidroclorotiazidă	
	Combinaţii ale inhibitorilor ECA cu blocante ale canalelor de calciu	Trandolapril + blocant al canalelor de calciu	Tarka® = trandolapril + verapamil (capsule)	

Continuare tabelul 9.8.

Antagonişti ai agiotensinei II	Antagonişti specifici ai receptorilor AT 1 ai angiotensinei II	Candesartan cilexetil	Atacand® (compr.)	*Ind.*: HTA esenţială
		Losartan	Cozaar® (compr.)	
		Valsartan	Diovan® (compr.)	
Diuretice [C 03]	Tiazide	Hidroclorotiazidă	Nefrix® (comprimate)	
	Sulfonamide cu acţiune moderată	Indapamid	Impamid®;Indapamid; Tertensif® (compr. film.)	
	Diuretice de ansă puternice	Furosemid	Furosemid; Lasix® (compr., fiole inj.)	Acţiune rapidă, provocând eliminare de apă, sodiu şi potasiu
	Diuretice economizoare de potasiu	Spironolactonă	Spironolactonă; Aldactone® (comprimate, fiole)	Antagoniste ale aldosteronului
	Combinaţii diuretice cu economizoare de potasiu		Diurex® (compr.) = furosemid + spironolactonă	
Blocante ale canalelor de calciu [C 08]	Cu efecte principale vasculare.	Amlodipină	Amlohexal®; Norvasc® (comprimate)	Toate sunt derivate de dihidropiridine
		Felodipină	Felocord®; Felotard® Plendil® (comprimate cu eliberare prelung.);	
		Nifedipină	Adalat®; Corinfar®; Nifedipin (drajeuri)	
		Nitrendipină	Nitrendipin; Unipres® (comprimate)	
	Cu efecte cardiace directe	Verapamil	Isoptin®; Verapamil (compr., fiole inj.)	Derivat de fenilalchilamină. Indicaţii: HTA uşoară şi medie
		Diltiazem	Diacordin®; Diltiazem (compr.)	Derivat de benzodiazepină

Tabelul 9.9. Antagonişti ai canalelor de calciu (blocante selective) indicaţi în HTA [C 08]

Medicamentul (D.C.I.)	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Reacţii adverse
Verapamil	Cordamil®; Isoptin® (comprimate filmate, fiole inj.)	Hipotensiune arterială; bradicardie; bloc atrioventricular; insuficienţă cardiacă; constipaţie; creşterea nivelului de digoxină
Verapamil preparat retard	Isoptin SR® (comprimate retard)	
Diltiazem	Altiazem RR®; Diltiazem® (capsule, comprimate)	Hipotensiune arterială; edeme periferice; bradicardie; bloc atrioventricular; insuficienţă cardiacă
Diltiazem preparat retard	Dilzem Retard® (comprimate retard)	
Nifedipină	Adalat Eins®; Cordipin®; Corinfar®; Nifedipin (comprimate, drajeuri)	Hipotensiune arterială; tahicardie; edeme periferice; cefalee; eritem.
Nifedipină preparat retard	Adalat Retard®; Cordipin Retard®; Corinfar Retard® (comprimate)	
Amlodipină	Amlohexal®; Norvasc® (comprimate)	Sunt agenţi cu cel mai mic efect inotrop negativ
Felodipină	Auronal®; Plendil® (comprimate retard)	

Tabelul 9.10. Medicamente indicate în tratamentul hipertensiunii maligne şi al crizei paroxistice de HTA
(preparatele aparţin diferitelor grupe farmacologice şi chimice)

Medicamentul (D.C.I.)	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Reacţii adverse	Observaţii
Nitroprusiat de sodiu	Nitropress® (soluţie pentru PEV)	Hipotensiune arterială; după 24 ore, atenţie la intoxicaţia cu tiocianaţi (tinitus, începţoşarea vederii; stare mentală alterată).	Se va efectua monitorizarea TA, pentru evitarea fluctuaţiilor rapide ale acesteia.
Nitroglicerină	Lenitral® (soluţie perfuzabilă i.v.)	Hipotensiune arterială; cefalee.	
Enalapril	Enap H® (comprimate, fiole); Tensapril H® (comprimate)	Angioedem; hiperkaliemie.	

10. MEDICAŢIA DERMATOLOGICĂ

În acest capitol vor fi prezentate numai medicamentele folosite în aplicaţii locale pe piele (topice). Medicamentele utilizate în diferite boli dermatologice pe cale sistemică sunt descrise la capitolele respective şi anume:

- pentru antibiotice, chimioterapice antibacteriene, antivirotice şi antifungice de uz sistemic → Cap.15 – PRODUSE ANTIINFECŢIOASE DE UZ SISTEMIC;
- pentru corticosteroizi de uz sistemic → Cap.14 – HORMONI PENTRU ADMINISTRARE SISTEMICĂ;
- pentru antihistaminice → Cap.25 – MEDICAŢIA ANTIALERGICĂ.

FORMELE FARMACEUTICE ALE MEDICAMENTELOR DE UZ TOPIC ÎN DERMATOLOGIE *(în atenţia asistenţilor de farmacie)*

Principalele **forme farmaceutice** sub care se prezintă medicamentele de uz local dermatologic sunt:

~ **soluţiile**, în care substanţa activă se găseşte dizolvată în apă;

~ **suspensiile**, forme lichide în care substanţa activă este foarte fin divizată, dar nefiind dizolvată, are tendinţa să se depună pe fundul recipientului. De aceea, ele trebuie agitate înainte de folosire;

~ **emulsiile** sunt forme lichide conţinând substanţe care nu se dizolvă între ele (frecvent, în compoziţia lor intră grăsimi dispersate în particule fine);

~ **unguentele** conţin substanţa activă încorporată în grăsimi moi;

~ **cremele** sunt emulsii de ulei în apă;

~ **pastele** conţin pulberi în concentraţie de cel puţin 25% suspendate într-un unguent;

~ **linimentele** sunt preparate galenice lichide sau semisolide cu aspect limpede sau lăptos;

~ **gelurile** sunt preparate alcătuite din sisteme coloidale semisolide, vâscoase şi cu oarecare elasticitate, conţinând baze hidrofile şi apă;

~ **pulberile** sunt forme farmaceutice solide, care se prezintă sub forma unor particule foarte fine. Se folosesc la pudraje;

Tabelul 10.1. Clasificarea medicamentelor antiinfecţioase de uz dermatologic (aplicaţii topice)

Clasa	D.C.I. a substanţei active	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Indicaţii	Observaţii
Antibiotice de uz topic	Tetraciclină	Unguent cu tetraciclină	Piodermite uşoare.	
	Acid fusidic	Fucidin® (cremă, unguent)	Piodermite cu stafilococ.	Există şi comprimate filmate pentru uz intern.
	Neomicină	Baneocin® (pulbere, unguent)	Infecţii cutanate în special cu bacterii gram-negative.	
	Mupirocină	Bactroban® (unguent)	Piodermite streptococice şi stafilococice.	
Chimioterapice de uz topic	Sulfadiazină	Dermazin® (cremă)	Arsuri sau plăgi suprainfectate; escare.	
Antivirotice de uz topic	Aciclovir	Aciclovir (cremă) Zovirax® (cremă)	Herpes cutanat şi genital; zona zoster.	Există şi preparate pentru uz sistemic: comprimate; flacoane pentru PEV
Antifungice de uz topic	Natamicină	Pimafucin® (cremă, ovule vaginale)	Candidoze cutanate şi genitale; trichomoniază	Există şi suspensie de uz intern
	Clotrimazol	Clotrimazol (sol. uz ext., cremă); Canesten® (cremă)	Diferite micoze ale pielii; candidoză genitală	Active în special pe genurile *Candida, Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton.*
	Miconazol	Miconazol nitrat (cremă); Micotop® (gel)	Candidoze cutanate şi genitale	
	Ketoconazol	Ketoconazol (cremă); Kefungin (cremă; ovule vaginale); Nizoral (cremă; şampon)	Diferite micoze cutanate , inclusiv ale pliurilor şi ale degetelor de la picioare	
	Bifonazol	Biazol® (cremă)	Candidoze; infecţii cu dermatofite şi levuri	Spectru antifungic larg
	Ciclopirox	Dermopirox (sol. pentru uz extern)	Diferite micoze cutanate; pitiriasis versicolor; onicomicoze	
	Terbinafin	Terbinafin (cremă); Lamisil® (sol. pentru uz ext., cremă, spray cutanat)	Micoze cutanate grave şi onicomicoze grave	Există şi comprimate pentru uz intern

Tabelul 10.2. Corticosteroizii de uz topic folosiţi în dermatologie

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Indicaţii	Observaţii
Corticosteroizi simpli	Hidrocortizon	Hidrocortizon (unguent)	Dermatoze alergice	Corticosteroid cu potenţă slabă (grupa I)
	Flumetazon	Pivalat de flumetazon (unguent, cremă)	Dermatoze alergice	Corticosteroizi cu potenţă moderată (grupa a II-a)
	Triamcinolon	Unguent triamcinolon acetonid (unguent, cremă)	Dermatoze alergice; psoriazis; lupus eritematos	
	Betametazonă	Beloderm (cremă, unguent)		Corticosteroizi puternici (grupa a III-a)
	Fluocinolon acetonid	Fluocinolon acetonid (unguent)	Dermatite de contact; dermatoze alergice; neurodermite	
	Fluocortolon	Ultralan® = fluocortolon pivalat + fluocortolon caproat (unguent, cremă)	Eczeme; dermatite de contact; neurodermite; psoriazis; lichen plan; arsuri gr. I.	
	Clobetazol	Dermione (unguent)	Psoriazis palmoplantar; neurodermite; lichen	Corticosteroid foarte puternic (grupa a IV-a)
Corticosteroizi combinaţi cu antibiotice sau cu antifungice	Hidrocortizon + antibiotic	Pimafucort® = hidrocortizon + natamicină + neomicină (unguent, cremă)	Neurodermite; eczemă; arsuri sau escare suprainfectate	Conţine şi antifungic (natamicină)
	Prednisolon + antibiotic	Neopreol® = prednisolon + neomicină + ulei de peşte (unguent)	Arsuri gr. I şi II; radiodermite; escare	
	Triamcinolon + antibiotic + antifungic	Nidoflor® = triamcinolon acetonid + nistatin + neomicină (unguent)	Dermatoze alergice; intertrigo micotic; perionichii	Conţine şi antifungic (nistatin)
	Flumetazon + antibiotic	Flumetazon pivalat N = flumetazon + neomici-nă (unguent, cremă)	Dermatite suprainfectate cu bacterii sensibile	
	Fluocinolon + antibiotic	Fluocinolon N = fluocinolon acetonid + neo-micină (ung., cremă)		

~ **spray**-urile sunt flacoane mici, conținând lichid sub presiune. Prin apăsare, acesta este proiectat sub formă de aerosoli;

~ **șampoanele** se folosesc pentru pielea acoperită cu păr.

10.1. MEDICAMENTE ANTIINFECȚIOASE DE UZ DERMATOLOGIC (APLICAȚII LOCALE) [D 01 și D 06]

Aceste preparate cuprind antibiotice, chimioterapice antibacteriene, antifungice și antivirotice, prezentate sub formă de soluții pentru uz extern, unguente, creme, geluri, toate putând fi utilizate numai local, pe diferitele leziuni cutanate [→ Tabelul 10.1].

10.2. CORTICOSTEROIZI DE UZ TOPIC (LOCAL) [D 07]

În dermatologie se folosesc atât corticosteroizi livrați sub formă simplă, cât și corticosteroizi în combinații cu diferite antibiotice, antifungice sau antivirotice [→ Tabelul 10.2].

10.3. ANTISEPTICE ȘI DEZINFECTANTE PENTRU PIELE [D 08]

Preparatele din această grupă trebuie să nu aibă efecte toxice sau iritante asupra tegumentelor. Vechea tinctură de iod, foarte răspândită cândva, nu se mai folosește astăzi, având efecte caustice. În locul ei, a apărut produsul în care iodul este legat de un compus organic: povidon iodat (Betadină®). [→ Tabelul 10.3].

Tabelul 10.3. Antiseptice și dezinfectante pentru piele

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Amidine	Clorhexidină	Bepanthene plus = dexpanthenol + clorhexidină (cremă).	Plăgi cutanate; antisepsia pielii preoperator.	Utilizat și pentru dezinfecția instrumentarului medical, cateterelor etc.
Derivați de iod	Povidon iodat	Betadine® (sol.uz ext. 10%; unguent 10%; ovule vaginale; săpun chirurgical).	Plăgi; arsuri; infecții cutanate; antisepsie preoperator.	Sol. 7,5% folosită pentru antisepsia personalului din blocul operator.
Preparate pe bază de mușețel	Extract Chamomilla	Romazulan® (sol. uz exterm).	Procese inflamatorii ușoare, nesupurative.	Aplicații sub formă de prișnițe, spălături, băi parțiale, clisme.

10.4. PREPARATE PENTRU RĂNI SI ULCERE ALE PIELII [D 03]

Aceste preparate au diferite indicații, unele dintre ele folosindu-se și în eczeme, diverse inflamații ale pielii, ulcerații, escare de decubit (→ Tabelul 10.4).

Tabelul 10.4. Preparate folosite pentru plăgi și ulcere ale pielii

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Cicatrizante	Dexpantenol	Bepanthen® (sol. uz ext., ung., cremă)	Plăgi; arsuri; radiodermite; ulcere cronice ale pielii	Aplicații locale de câteva ori pe zi
	Hialuronat de zinc	Curiosin® (soluție uz ext.)	Plăgi infectate; ulcerații de decubit; fistule	
	Combinație ihtamol + Extr. Hammamelis + oxid de Zn + oxid de titant + borat de Na	Cutaden (unguent)	Eczeme uscate; dermite iritative; degerături,	*Contraindicații:* în leziuni cutanate zemuinde sau suprainfectate,
Diverse preparate	Combinație de hemoderivat deproteinizat de sânge de vițel	Actovegin® (unguent, cremă, gel)	Ulcer varicos; escare de decubit; radiodermite,	
	Rezine și uleiuri volatile din conifere	Armon® (cremă)	Plăgi; arsuri de toate gradele,	

11. MEDICAŢIA APARATULUI URINAR

11.1. DIURETICE [C 03]

Diureticele sunt medicamente care – prin diferite mecanisme – favorizează şi intensifică formarea urinei, crescând astfel diureza. Indicaţiile lor majore sunt bolile în care organismul, supraîncărcat de apă, are nevoie de o stimulare a funcţiei renale pentru eliminarea acestui surplus. Odată cu apa, unele dintre diuretice cresc şi eliminarea de electroliţi (sodiu, clor sau potasiu) care pot fi şi ei reţinuţi în ţesuturi, în anumite stări patologice. Dintre afecţiunile care beneficiază de efectele diureticelor fac parte boli cardiovasculare, boli renale, boli hepatice cu retenţie hidrosalină. Din acest motiv, în unele lucrări, diureticele apar la medicaţia aparatului cardiovascular.

Structura din rinichi asupra căreia acţionează diureticele este nefronul, unitatea morfofuncţională a rinichiului, vizibilă doar la microscop. În total, în ambii rinichi există cca 2 000 000 de nefroni. Un nefron este alcătuit din:

– corpusculul renal, format din capsula Bowman şi glomerulul renal (= ghemul de vase capilare conţinut în capsulă);

– tubul urinifer, care cuprinde tubul contort proximal, urmat de ansa lui Henle (care are două braţe subţiri, unul descendent şi celălalt ascendent) şi tubul contort distal.

Tubii contorţi distali ai mai multor nefroni se deschid într-un tub colector.

Tubii colectori intră în structura piramidelor renale Malpighi şi se deschid în caliciele renale, care îşi varsă apoi conţinutul în bazinetul rinichiului.

Următoarele procese fiziologice au loc de-a lungul nefronului:

– prin porii capsulei Bowman filtrează din plasmă o mare cantitate de apă încărcată cu electroliţi (Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-), glucoză, aminoacizi şi substanţe azotate de deşeu (uree, acid uric, creatinină). Acesta este ultrafiltratul glomerular care reprezintă urina primară;

– în tubul contort proximal se reabsoarbe prin mecanism pasiv cea mai mare parte din apă şi clor, iar prin mecanisme active toată glucoza, o parte din ionii de sodiu, potasiu şi bicarbonat, majoritatea aminoacizilor, o parte din uree şi acid uric;

– în ansa lui Henle se reabsoarbe o altă parte din apă, ionii de sodiu şi clor;

– în tubul contort distal, se secretă în urină ioni de hidrogen şi de potasiu proveniţi din plasma sangvină;

– în tubii colectori are loc reabsorbţia variabilă a apei sub acţiunea hormonului antidiuretic (ADH) secretat de hipotalamus, apoi stocat şi eliberat de hipofiza posterioară prin mecanism de feedback. În urma tuturor acestor procese rezultă urina definitivă, care va fi eliminată ca atare.

11.1.1. DIURETICE DE INTENSITATE REDUSĂ

 # Tiazide

Deoarece au ca efect şi eliminarea de potasiu pe lângă apă, aceste diuretice sunt *contraindicate* în hipokaliemie:

~ **Hidroclorotiazidă (Nefrix®)** acţionează prin scăderea reabsorbţiei apei în tubul contort proximal şi astfel măreşte fluxul de producere a urinei. Este de menţionat că, în diabetul insipid retrohipofizar şi în diabetul insipid nefrogen, acţionează paradoxal, având efect antidiuretic! *Indicaţii*: edeme din insuficienţa cardiacă, din sindromul nefrotic, din ciroza hepatică; hipertensiune arterială; diabet insipid retrohipofizar şi diabet insipid nefrogen. Administrare orală.

 # Sulfonamide

Având efect de eliminare a potasiului şi aceste diuretice sunt ***contraindicate*** în hipokaliemie.

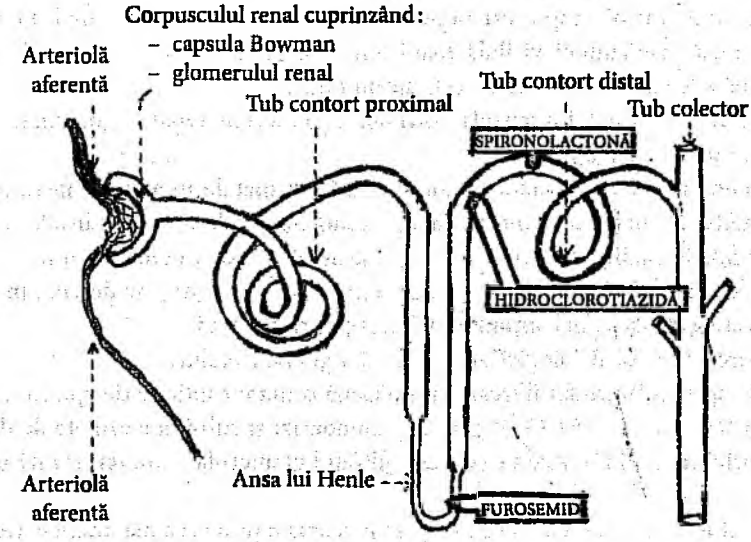

Fig. 16. Componentele nefronului şi nivelul unde acţionează diferite diuretice: furosemidul la nivelul ansei Henle (diuretic de ansă); hidroclorotiazida la nivelul joncţiunii dintre ansa Henle şi tubul contort distal; spironolactona (diuretic economizor de potasiu) la nivelul tubului contort distal.

~ **Indapamid (Tertensif®)** acționează crescând excreția de apă, sodiu, clor și potasiu. Este *indicat* în special în tratamentul hipertensiunii arteriale, dar și în edeme de diferite cauze. *Reacții adverse:* hiponatremie, hipokaliemie; anemie, leucopenie, trombocitopenie. Administrare orală.

11.1.2. DIURETICE CU ACȚIUNE INTENSĂ

Acestea acționează provocând rapid și intens, la nivelul ansei Henle din tubii uriniferi, eliminarea de sodiu, clor și potasiu. Odată cu aceștia, crește și excreția de apă, mărind diureza. Din acest motiv se mai numesc diuretice de ansă sau saluretice:

~ **Furosemid** este un saluretic *indicat* – datorită efectului său rapid – în tratamentul edemelor care trebuie evacuate cât mai urgent: insuficiența cardiacă congestivă, edemul pulmonar acut cardiogen, edemul cerebral acut, HTA importantă, unele edeme de cauză renală și hepatică. *Contraindicații*: hipokaliemie; hipovolemie, intoxicație cu digitalice. Administrare orală și i.v. (în urgențe).

11.1.3. DIURETICE ECONOMIZOARE DE POTASIU

Sunt antagoniste ale aldosteronului (hormon mineralocorticoid care acționează la nivelul tubilor contorți distali și al tubilor colectori renali, mărind reabsorbția de apă și sodiu, și crescând excreția de potasiu și radicali acizi). Spre deosebire de grupele precedente de diuretice, acestea favorizează excreția de apă, sodiu și clor, dar rețin potasiul. Din acest motiv sunt *contraindicate* în hiperkaliemie și în insuficiența renală:

~ **Spironolactona (Aldactona)** este *indicată* ca pregătire preoperatorie în hiperaldosteronismul primar; se utilizează mai ales în edemele care însoțesc hiperaldosteronismul secundar, aici încadrându-se edemele cardiace, cele din ciroza hepatică și cele din sindromul nefrotic. Administrare orală.

11.2. ANTISPASTICE URINARE [G 04 BD]

Acestea acționează asupra musculaturii vezicale în cazuri de vezică hiperactivă, micțiuni imperioase, pierderi involuntare de urină (incontinență), enurezis (pierderi de urină în timpul somnului). Evident, toate sunt *contraindicate* în retenția de urină:

~ **Emepronium (Cisrelax®)** este anticolinergic (parasimpaticolitic), acționând asupra mușchiului detrusor vezical hiperton, care duce la golirea intempestivă a vezicii urinare. Administrare orală.

~ **Propiverină (Detrmorm®)** antispastic de tip antimuscarinic. Administrare orală.

11.3. ANTILITIAZICE URINARE [G 04 BC şi G 04 BX]

Acţionează prin modificarea pH-ului urinar, favorizând dizolvarea calculilor mici şi eliminarea unora dintre fragmentele care rămân:

~ **Uralyt-U®** este un amestec de săruri minerale şi organice sub formă de granule, *indicat* în litiaza reno-urinară calcică şi uratică. Administrare orală.

~ **Rowatinex®** este un amestec de substanţe organice aromate. *Indicaţii*: litiază reno-urinară, profilactic şi curativ. Administrare orală.

~ **Urinex** este un amestec de substanţe organice, în mare parte asemănător cu cel de mai sus. Administrare orală.

~ **Uricol®** este un amestec de diferite substanţe. *Indicaţii*: litiază reno-urinară, infecţii de tract urinar. Administrare orală.

12. MEDICAŢIA APARATULUI GENITAL FEMININ (*în atenţia moaşelor*)

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Canalul arterial = scurt conduct de legătură, existent în timpul vieţii intrauterine la făt, între istmul aortei şi artera pulmonară. Este vital pentru făt, asigurând trecerea sângelui oxigenat în teritoriul pulmonar, care este nefuncţional înainte de naştere. După naştere se închide în câteva zile. În unele cardiopatii congenitale cianogene, menţinerea sa deschisă este necesară cât mai mult timp pentru a asigura supravieţuirea nou-născutului cardiac.

Candida = gen de ciuperci microscopice patogene, cuprinzând numeroase specii (*Candida albicans, C. glabrata, C. tropicalis* etc.) care pot produce infecţie (candidoză) cu diferite localizări.

Fungi = ciuperci.

Miometrul = muşchiul neted uterin.

Ocitocina (oxitocina) = hormon produs în hipotalamus şi stocat în hipofiza posterioară, de unde este eliberat, având ca efect contracţia muşchiului uterin.

Trichomonas vaginalis = protozoar flagelat (prevăzut cu filamente exterioare mobile pentru deplasare), care produce o infecţie specifică a aparatului genital (trichomoniază), în special vaginală.

x
x x

12.1. MEDICAŢIA ANTIINFECŢIOASĂ DE UZ LOCAL GINECOLOGIC [G 01 A]

Infecţiile ginecologice grave necesită un tratament general susţinut cu antibiotice. Din această categorie fac parte avortul septic, endometritele, alte infecţii uterine, anexitele şi unele boli cu transmitere sexuală (BTS): sifilisul, gonoreea (blenoragia), chlamidiaza venerianã, papilomatoza venerianã (*Condyloma acuminata*), şancrul moale Ducrey, limfogranulomatoza venerianã, granulomul venerian.

În schimb, infecțiile ușoare ale aparatului genital beneficiază de tratament local, uneori impunând totuși asocierea și cu cel sistemic. Aici se încadrează:

~ vaginite, vulvovaginite și cervicite bacteriene (de exemplu, cu *Gardnerella vaginalis*);

~ leucoree de diferite cauze;

~ eroziuni simple ale colului uterin;

~ candidoza genitală, produsă de fungusul (ciuperca) *Candida albicans*; menționăm că în cazurile grave, este necesar și tratament sistemic cu ketoconazol (**Nizoral®**);

~ trichomoniaza genitală, produsă de protozoarul flagelat *Trichomonas vaginalis*, care poate necesita și tratament sistemic cu metronidazol (**Flagyl®**);

~ herpesul genital, produs de virusul *Herpes simplex (HSV)* tip 2, care deseori necesită și tratament sistemic cu acyclovir (**Zovirax®**).

Cele mai importante medicamente din domeniu aparțin următoarelor clase:

12.1.1. ANTIBIOTICE, CHIMIOTERAPICE ȘI ANTIVIROTICE DE UZ LOCAL GINECOLOGIC

~ **Acyclovir (Zovirax®)**, cremă 5%, antivirotic *indicat* ca tratament local în herpesul genital.

~ **Clindamicină (Dalacin®)**, antibiotic din clasa lincosamidelor cu spectru antibacterian în special pe germeni gram-pozitivi aerobi și anaerobi. Livrat sub formă de cremă vaginală.

~ **Metronidazol (Flagyl®)**, chimioterapic protozoocid și bactericid al germenilor anaerobi. Indicații: infecții ginecologice cu *Trichomonas vaginalis*. Ovule intravaginale.

~ **Dequalinium (Fluomizin®)** este chimioterapic protozoocid, antibacterian, antimicotic. Indicații: trichomoniază vaginală; diferite alte infecții ginecologice; asepsie preoperatorie în intervenții locale. Comprimate intravaginale.

12.1.2. ANTIMICOTICE (ANTIFUNGICE) DE UZ LOCAL GINECOLOGIC

~ **Clotrimazol (Gyno-Canesten®)**, comprimate vaginale și cremă vaginală, indicate în special în candidoza vaginală, dar și în infecții ginecologice cu alte ciuperci microscopice patogene și cu Trichomonas.

~ **Miconazol (Miconal®)**, cu spectru de activitate și indicații asemănătoare clotrimazolului. Se prezintă sub formă de soluție pentru spălături vaginale, cremă vaginală, ovule și capsule vaginale.

~ **Natamicină (Pimafucin®)**, antifungic local indicat în candidoza genitală. Ovule vaginale.

12.2. AGENȚI OCITOCICI ȘI AGENȚI TOCOLITICI

Asupra miometrului își exercită acțiunea ocitocică (de contracție) sau – cea opusă acesteia – acțiunea miorelaxantă (tocolitică) următoarele substanțe, dintre care unele sunt mediatori chimici, celelalte autoacoizi și hormoni:

~ mediatorii chimici agoniști ai receptorilor α_1-adrenergici determină contracția miometrului;

~ mediatorii chimici agoniști ai receptorilor β_2-adrenergici produc relaxarea mușchiului uterin;

~ acetilcolina, acționând asupra receptorilor muscarinici din miometru, stimulează contracția mușchiului uterin;

~ prostaglandinele (PGE și PGF), acționând asupra receptorilor prostaglandinici, determină contracția uterină;

~ ocitocina (oxitocina), acționând asupra receptorilor specifici, determină contracția uterină.

De notat că uterul gravid este mai sensibil la acțiunea medicamentelor ocitocice, mai ales când sarcina se apropie de termen.

12.2.1. OCITOCICE [G 02 A]

Sunt medicamente care produc contracția mușchiului neted uterin și cuprind următoarele produse:

~ **Ocitocina (Oxitocin)**, hormon care în organism este secretat de hipotalamus și stocat în hipofiza posterioară, se livrează în fiole pentru PEV după diluare în SG 5%. *Indicații*: pentru declanșarea travaliului la nașterile prelungite; facilitarea expulziei de placentă; hemoragii postpartum. *R.adv.*: ruptură uterină; suferință fetală în cursul nașterii.

*# **Prostaglandinele*** sunt indicate pentru inducerea travaliului la naștere și în atonia uterină care poate apărea în unele situații patologice. Sunt reprezentate prin:

~ **Prostaglandina E_1 (PGE_1) (mysoprostol, cytotec)**, administrate pe cale orală.

~ **Prostaglandina E_2 (PGE_2)** care este sintetică sub forma produsului **dinoprostona (Prostin® E_2; Minoprostin E_2)**. Administrare intravaginală (gel, sistem de cedare).

~ **Prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)** sub forma produsului **dinoprost (Prostin F_2)** se administrează în PEV după diluare în SF.

*# **Alcaloizii din secara cornută*** (ergot, *Claviceps purpurea*), reprezentați prin:

~ **Ergometrină (maleat de ergometrină)** acționează ca un α_1-blocant asupra receptorilor din miometru. *Indicații*: ca hemostatic postpartum sau postabortum. Administrarea i.m. și i.v. foarte lentă.

~ **Metilergometrină**, ocitocic cu activitate mai intensă, indicat în meno- şi metroragii, avort incomplet. Administrare orală, i.m. şi i.v.

12.2.2. SIMPATICOMIMETICE TOCOLITICE [G 02 CA]

Medicamentele tocolitice au o acţiune opusă ocitociticelor, adică produc relaxarea miometrului. Ele sunt *indicate* în cazurile de iminenţă de avort sau de risc de naştere prematură. Dintre substanţele cu efect tocolitic fac parte:

 # Simpaticomimetice β-2 adrenergice (stimulente), administrate pe cale sistemică:

~ **Hexoprenalina** (**Gynipral®**), *indicată* în caz de naştere prematură administrată per os sau în PEV după diluare în SG 5% sau SF. De notat că o acţiune asemănătoare au salbutamolul şi terbutalina, care sunt din aceeaşi clasă de β_2-adrenergice, dar care nu se folosesc în obstetrică, ci se utilizează în criza de astm bronşic pentru efectul lor bronhodilatator.

 # Unele AINS care inhibă sinteza prostaglandinelor (indometacină, ibuprofen) au şi efect tocolitic. Ele sunt *contraindicate* în ultimele săptămâni de sarcină pentru că pot determina închiderea canalului arterial la făt.

13. HORMONII SEXUALI ŞI MEDICAŢIA CONTRACEPTIVĂ

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Feedback = în biologie, mecanism de reglaj prin acţiune inversă asupra variaţiilor produse în mediul intern, astfel încât valorile şi funcţiile modificate să tindă să revină la normal. Se aplică în special la reglările endocrine (de exemplu, scăderea calcemiei determină creşterea secreţiei de parathormon care stimulează ieşirea unei cantităţi de calciu din oase tinzând să normalizeze calcemia). În cibernetică şi în psihologie înseamnă acţiune de control şi reglare automată prin conexiune inversă.

Gonadotropine (gonadotrofine, hormoni gonadotropi) = hormoni secretaţi de hipofiza anterioară (sub acţiunea altor hormoni, „de eliberare" *[= releasing]* din hipotalamus). Primul este hormonul foliculostimulent *(follicle –stimulating hormone = FSH)*, care la femei determină dezvoltarea foliculilor ovarieni şi secreţia de estrogeni a acestora. Al doilea este hormonul luteinizant *(luteinizing hormone = LH)*, care la femei determină apariţia corpului galben în ovar şi secreţia de progesteron a acestuia. La bărbaţi, gonadotropinele menţin funcţia spermatogenetică şi stimulează secreţia de testosteron.

x
x x

13.1. HORMONII SEXUALI MASCULINI (ANDROGENI) [G 03 B]

Sunt reprezentaţi în organism prin **testosteron,** care este secretat de celulele interstiţiale din testicule şi – în cantităţi mai mici – de către glandele corticosuprarenale. Acest hormon stimulează creşterea şi dezvoltarea organelor genitale masculine, determină apariţia şi menţinerea caracterelor sexuale secundare (pilozitatea caracteristică bărbaţilor, vocea mai groasă, conformaţia musculoscheletică). În plus, are un efect anabolic puternic asupra metabolismului protidic. Secreţia de testosteron este dirijată de către hormonii gonadotropi din hipofiza

anterioară (FSH şi LH), subordonaţi la rândul lor secreţiei de hormoni „eliberatori" *(releasing)* din hipotalamus. Preparatele farmaceutice de androgeni cuprind derivaţi de oxoandrosten şi de androstanon [→ Tabelul 13.1]

Hormonii sexuali, atât cei masculini, cât şi cei feminini, au o structură steroidiană (formula moleculară derivată din cea a colesterolului, din care ei se şi sintetizează în organism).

Farmacoterapie. Indicaţiile clinice ale androgenilor:

~ stări de denutriţie, deficit proteic în convalescenţă sau postoperator, fracturi, aplazie medulară;

~ la bărbaţi: hipogonadism, impotenţă în criptorhidii;

~ la femei: cancer de sân inoperabil, cancer de endometru, mastoză chistică.

Farmacoepidemiologie. Contraindicaţii: insuficienţă cardiacă, hepatică sau renală; la pubertate, sarcină, alăptare; adenom sau cancer de prostată.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse ale androgenilor:

acnee, colestază, retenţie hidrosalină;

la bărbaţi: inhibarea spermatogenezei, risc de carcinom prostatic sau mamar;

la femei: virilizare

13.2. MEDICAMENTE INDICATE ÎN HIPERTROFIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ [G 04C]

În această afecţiune se utilizează medicamente din mai multe categorii:

 # Blocante α1- adrenergice.

Acestea acţionează producând relaxarea musculaturii netede din colul vezical şi vasodilataţie locală.

NU modifică volumul prostatei. Dintre ele menţionăm, cu administrare orală:

~ **Alfuzosim (Xatral®)**, la care există numeroase reacţii adverse.

~ **Terazosin (Hytrin®)**, administrat în doze progresive, prezentând şi el reacţii adverse.

 # Inhibitori ai testosteron-α-reductazei

Acţionează prin reducerea volumului prostatei. Se administrează pe cale orală şi au ca reacţie adversă principală, impotenţa. Scad concentraţia serică a markerilor de cancer prostatic *(PSA = prostate specific antigen)*, falsificând astfel rezultatul analizelor. Menţionăm:

~ **Finasterid (Proscar®)**;

~ **Dutasterid (Avodart®)**.

 # Produse din diferite plante

~ **Prostamol uno®**, extract din fructele palmierului pitic american (*Serenoa repens*), are drept efect ameliorarea simptomelor vezicale produse de hipertrofia benignă de prostată. Administrare orală, o dată/zi.

~ **Prostamed®**, conţine o asociere de extracte din diferite plante, printre care *Cucurbita pepo*. Diminuează proliferarea ţesutului din prostată, are efect antiinflamator şi spasmolitic. Administrare orală.

~ **Tinctura de ghimpe** (*Xanthium spinosum*) se administrează oral, sub formă de picături.

13.3. HORMONII SEXUALI FEMININI *(în atenţia moaşelor)*

Din această grupă fac parte estrogenii [G 03 C] şi progestogenii [G 03 D] .

Mecanismele endocrine de producere şi activare a hormonilor sexuali feminini

Succesiunea de producere a hormonilor sexuali feminini este următoarea [→ Fig. 17]:

I. Nucleii specializaţi din hipotalamus secretă doi hormoni: un hormon de eliberare a hormonului foliculostimulent *(FSH-RH = follicle-stimulating hormone releasing hormone)* (gonadorelina) şi un hormon de eliberare a hormonului luteinizant *(LH-RH = luteinizing hormone releasing hormone).*

II. Aceşti doi hormoni acţionează asupra hipofizei anterioare, unde provoacă eliberarea celor două gonadotropine: hormonul foliculo-stimulent (FSH) şi hormonul luteinizant (LH).

III. Hormonul foliculostimulent determină dezvoltarea foliculilor ovarieni în primele 14 zile ale ciclului menstrual (faza foliculinică a ciclului), cu secreţie de estrogeni produşi în aceşti foliculi.

IV. Hormonul luteinizant are ca efect apariţia şi dezvoltarea în ovare a corpului galben în celelalte 14 zile ale ciclului (faza luteinică a ciclului), cu secreţie de progesteron produs în aceşti corpi galbeni.

13.3.1. HORMONII ESTROGENI [G 03 C]

Cuprind estradiolul – sintetizat în ovar – şi hormonii derivaţi, estrona şi estriolul, sintetizaţi în ficat şi în alte ţesuturi. Secreţia estrogenilor are loc sub acţiunea hormonului foliculostimulent din hipofiza anterioară. Estrogenii determină maturarea organelor genitale ale femeii, apariţia caracterelor sexuale secundare feminine, comportamentul sexual al femeii. Ei condiţionează apariţia menstrelor. În cursul sarcinii, aceşti hormoni sunt produşi de către placentă.

Preparatele farmaceutice pe bază de estrogeni cuprind două categorii:

a) Estrogeni naturali şi semisintetici, din care fac parte etinilestradiol, estradiol şi estriol. Toţi aceşti produşi au acţiune antagonistă faţă de hormonii androgeni, inhibă secreţia de gonadotropi a hipofizei anterioare şi pot fi utilizaţi ca tratament substitutiv în insuficienţa de hormoni sexuali la femeie.

b) Estrogeni de sinteză: hexestrol. Pentru detalii → Tabelul 13.1.

Farmacoterapie. Indicaţiile estrogenilor în general sunt:

~ insuficienţa ovariană primară sau secundară la pubertate; amenoree primară sau secundară; hipogonadism; hipoplazie uterină;

~ tulburările postmenopauză: osteoporoză, bufeuri, tulburări de somn, vaginită atrofică;

~ unele preparate sunt indicate în cancerul de prostată (poliestradiol, clorotrianisen).

Farmacoepidemiologie. Contraindicaţii: sarcină; alăptare; boli hepatice evolutive; porfirie; tumori hepatice; tumori maligne uterine sau mamare hormono-dependente; antecedente de cancer estrogenodependent; metroragii de cauză neprecizată; tromboze vasculare şi tromboembolii; HTA; tulburări renale.

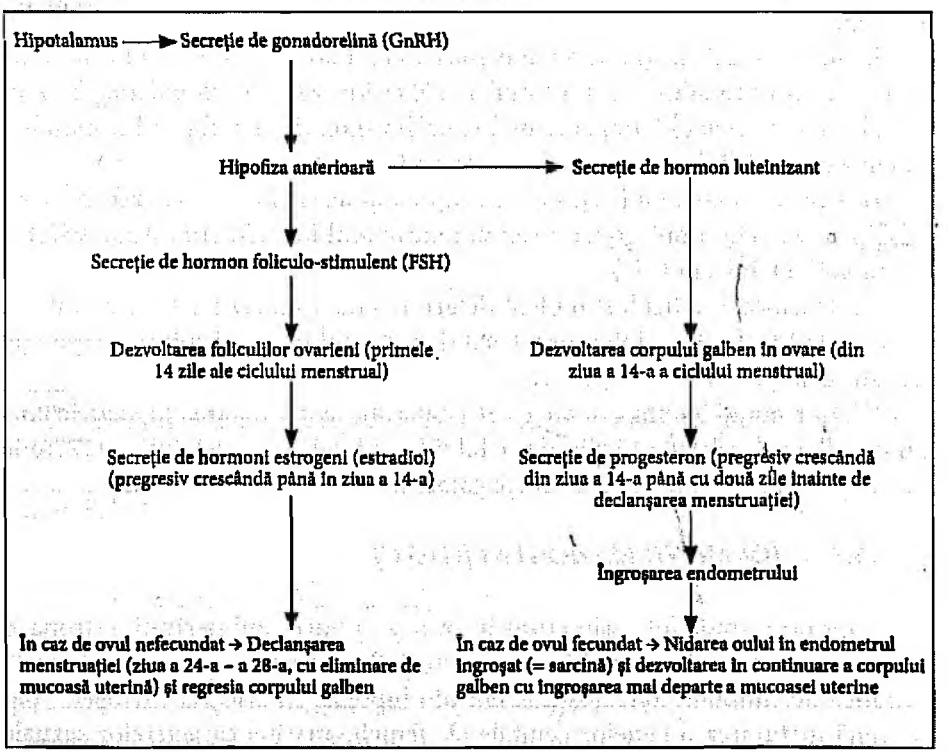
Hipotalamus → Secreţie de gonadorelină (GnRH)
Hipofiza anterioară → Secreţie de hormon luteinizant
Secreţie de hormon foliculo-stimulent (FSH)
Dezvoltarea foliculilor ovarieni (primele 14 zile ale ciclului menstrual)
Dezvoltarea corpului galben în ovare (din ziua a 14-a a ciclului menstrual)
Secreţie de hormoni estrogeni (estradiol) (pregresiv crescândă până în ziua a 14-a)
Secreţie de progesteron (pregresiv crescândă din ziua a 14-a până cu două zile înainte de declanşarea menstruaţiei)
Îngroşarea endometrului
În caz de ovul nefecundat → Declanşarea menstruaţiei (ziua a 24-a – a 28-a, cu eliminare de mucoasă uterină) şi regresia corpului galben
În caz de ovul fecundat → Nidarea oului în endometrul îngroşat (= sarcină) şi dezvoltarea în continuare a corpului galben cu îngroşarea mai departe a mucoasei uterine

Fig. 17. Condiţionarea ciclului menstrual de către hormonii sexuali feminini.

Tabelul 13.1. Produse farmaceutice pe bază de hormoni sexuali

Hormoni sexuali	Tipuri de hormoni		D.C.I.	Denumiri comerciale ale medicamentelor și forme de prezentare farmacografică	Observații
Hormoni sexuali masculini	Hormoni androgeni	Derivați de 3-oxoandro-sten	Testosteron	Testosteron (fiole pentru i.m.)	
				Testolent® (fiole pentru i.m.)	
				Metiltestosteron (comprimate)	Administrare perlinguală
		Derivați de 5-androstanon	Mesterolon	Proviron 25 (comprimate)	
Hormoni sexuali feminini	Hormoni estrogeni	Estrogeni naturali și semisintetici	Etinilestradiol	Etinilestradiol (comprimate)	
			Estradiol	Calidiol® (spray nazal)	
				Dermestril® (dispozitiv percutan = plasture cu matrice, uscat, cu cedare lentă)	Acționează prin absorbție transcutanată
				Estracomb® TTS 25, TTS 50 și TTS 100 (dispozitiv cu administrare transdermică, cu eliberare constantă)	Absorbție transcutanată. Se aplică timp de 24 ore câte un plasture la fiecare 3-4 zile
				Estradot® (sistem terapeutic transdermic)	Acționează prin absorbție transcutanată
				Oestrogel® (gel în tub + regletă de dozare)	Se aplică 1 regletă/zi pe piele, pe suprafață mare, pe brațe și antebrațe, 24 zile/lună
			Promestrien	Colpotrophin® (capsule vaginale; cremă vaginală)	*Ind.*: atrofie vaginală prin deficit de estrogeni
			Estriol	Ovestin® (comprimate, ovule, unguent vaginal, cremă vaginală)	Administrare orală sau locală
		Estrogeni sintetici	Hexestrol	Sintofolin® (fiole pentru i.m.)	Administrare 15 zile/lună, urmată de un progestativ
	Hormoni progestogeni	Derivați de pregnen	Medroxiprogesteron	Medroxiprogesteron (comprimate)	
				Megestron (flacoane injectabile)	
			Hidroxiprogesteron	Progesteron retard® (fiole pentru i.m.)	
			Progesteron	Progesteron (fiole inj. i.m. profund)	
				Progestogel® (gel pentruungere cutanată cu regletă de dozare)	Absorbție transcutanată
		Pregnadien	Didrogestron	Duphaston® (comprimate filmate)	
			Nomegestrol	Lutenyl® (comprimate)	Progestativ de sinteză
		Estren	Alilestrenol	Alilestrenol (comprimate)	
			Linestrenol	Linestrenol (comprimate)	
	Gonadotropine		Gonadotropina corionică	Pregnyl® (fiole cu pulbere dizolvabilă pentru inj.)	*Indicații.*: – *la femei*: sterilitate prin anovulație. – *la bărbați*: criptorhidie; hipogonadism; oligospermie
			Folitropin alfa	Gonal-F® (fiole cu pulbere dizolvabilă pentru inj. i.m.)	
			Folitropin beta	Puregon® (fiole cu pulbere dizolvabilă pentru inj.)	
			Lutropin alfa	Luveris® (fiole cu pulbere dizolvabilă pentru inj.)	*Ind. la femei*: stimularea formării foliculilor ovarieni

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse ale hormonilor estrogeni:

cutanate: urticarie, eriteme, prurit, edeme periferice;

digestive şi hepatice: greţuri, vărsături, icter colestatic, hepatită anicterică;

cardiovasculare: creşterea T.A., flebite;

ginecologice: infecţii vaginale, hiperplazie endometrică, dezvoltarea miomului uterin, modificări de libido;

nervoase: ameţeli, crize migrenoase, stări depresive, tulburări senzoriale, crampe musculare.

13.3.2. HORMONII PROGESTOGENI (PROGESTATIVI) [G 03 D]

Sunt reprezentaţi prin **progesteron,** care se formează în corpul galben ovarian, glanda suprarenală şi în cursul sarcinii, în placentă. Secreţia sa, produsă sub acţiunea hormonului luteinizant din hipofiza anterioară, atinge maximum de concentraţie în a doua jumătate a perioadei intermenstruale (faza luteală), scăzând înaintea menstruaţiei. În cursul sarcinii, progesteronul intervine în fixarea ovulului fecundat în mucoasa uterină îngroşată (= nidaţia oului în endometrul uterin) şi în consolidarea sarcinii. Stimulează şi dezvoltarea acinilor secretori ai glandei mamare, în vederea viitoarei alăptări. Preparatele farmaceutice pe bază de progestogeni includ derivaţi de pregnen, pregnadien şi estren [→ Tabelul 13.1].

Farmacoterapie. Indicaţiile progestativelor în general:

~ tumori hormonodependente: carcinom mamar, carcinom de endometru; cancer sau adenom de prostată;

~ insuficienţă de corp galben, amenoree primară sau secundară, metroragii funcţionale, sterilitate la femei.

*Farmacoepidemiologie. Contraindicaţiile progestativelor: s*arcină şi alăptare; metroragii de cauză neprecizată, avort habitual; tulburări şi tumori hepatice; insuficienţă cardiacă, tromboembolii; crize migrenoase, stări depresive, epilepsie.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse ale unor progestative:

– cutanate: alergii, acnee, edeme.
– digestive şi hepatice: greţuri, vărsături, diaree sau constipaţie, colestază;
– cardiovasculare: creşterea TA, flebite;
– ginecologice: dismenoree, metroragii, mastopatie, galactoree;
– nervoase: crize migrenoase, stări depresive, tulburări senzoriale.

13.4. CONTRACEPTIVE HORMONALE SISTEMICE [G 03 A]

Mecanismele prin care acţionează contraceptivele hormonale sistemice constau fie în crearea unui ciclu menstrual artificial, fie intervenind în diferite faze premergătoare sarcinii prin împiedicarea ovulaţiei, împiedicarea fertilizării ovulului sau împiedicarea implantării ovulului deja fertilizat. Pentru împiedica-

rea ovulației se urmărește efectul de inhibare a hipofizei anterioare, cu scăderea producerii de luteohormon (LH) și de hormon foliculostimulent (FSH).

Tabelul 13.2. Forme de prezentare a contraceptivelor hormonale sistemice [G 03 A]

Tipul de combinații hormonale	Hormonii conținuți	Denumiri comerciale și forme de prezentare farmacografică	Calendar de administrare
Combinații fixe de progestogeni și estrogeni	Levonorgestrel și estrogen	Anteovin® (comprimate în două culori); Loette® (comprimate în două culori); Rigevidon® (comprimate în două culori)	În funcție de desfășurarea ciclului menstrual, la fiecare dintre preparate sunt specificate zilele când se administrează comprimatele de o anumită culoare (câte un comprimat pe zi).
	Desogestrel și estrogen	Desorelle® (comprimate filmate); Marvelon® (comprimate); Mercilon® (comprimate)	Câte un comprimat pe zi, începând cu prima zi a ciclului menstrual, timp de 21 de zile, apoi 7 zile pauză.
	Gestogen și estrogen	Femoden® (drajeuri); Logest® (drajeuri)	Câte un drajeu pe zi, începând cu prima zi a ciclului menstrual, timp de 21 de zile, apoi 7 zile pauză.
	Norilgestromin și estrogen	Evra® (sistem terapeutic transdermic = plasturi)	Se aplică sistemul transdermic în prima zi a ciclului menstrual și se schimbă în zilele a 8-a și a 15-a. Din ziua a 22-a se îndepărtează plasturele și se lasă o pauză de 7 zile fără niciun tratament contraceptiv.
Preparate secvențiale de progestogeni și estrogeni	Levonogestrel și estrogen	Triquilar-21® (drajeuri în 3 culori diferite)	Câte un drajeu/zi, începând din prima zi a ciclului menstrual, în ordinea indicată a culorilor. În total 21 de zile, urmate de 7 zile pauză
Contraceptive conținând un singur hormon (progestativ)	Noretisteron	Doryxas® (fiole inj.i.m.)	Injecții i.m. profunde, primele 5 zile ale ciclului; după o pauză de 8 săptămâni alte 4 zile i.m.; după 12 săptămâni o nouă cură
	Linestrenol	Linestrenol (comprimate)	Câte 1 comprimat/zi din prima zi a ciclului menstrual
	Levonogestrel	Postinor® (comprimate)	Câte 1 comprimat/zi din prima zi a ciclului menstrual, fără întrerupere și la oră fixă.
	Etonogestrel	Implanon® (implant subcutanat)	Implantare sub piele, efectuată de medic specialist, cu durată de maximum trei ani

Preparatele prin care se realizează aceste efecte sunt de mai multe feluri. Unele conţin combinaţii de progestageni şi estrogeni, fie sub formă de combinaţii fixe ale celor doi hormoni (preparate monofazice), fie sub formă de preparate secvenţiale în care cantitatea de progesteron şi cea de estrogeni prezintă variaţii fiziologice. Alte preparate conţin câte un singur hormon, fie progestogen, fie estrogen.

a) Dintre **combinaţiile fixe (preparatele monofazice)** menţionăm:

~ combinaţia **levonorgestrel şi estrogen.** Majoritatea se prezintă sub formă de comprimate în două culori, care se iau în zile diferite ale ciclului şi perioadei intermenstruale. Calendarul de administrare este deosebit de la un preparat la altul, dar în toate cazurile ţine seama de ciclul menstrual şi de perioada intermenstruală;

~ o altă combinaţie este cea de **desogestrel şi estrogen,** având ritmul de administrare, începând din prima zi a ciclului menstrual, câte un comprimat zilnic timp de 21 zile, urmate de şapte zile pauză;

~ combinaţia **norilgestogen şi estrogen** se prezintă ca un sistem terapeutic transdermic (plasturi imbibaţi cu substanţă care se absoarbe treptat prin piele).

b) Dintre **preparatele secvenţiale:**

~ Combinaţia **levonogestrel şi estrogen** se prezintă ca drajeuri sau comprimate în trei culori, având pentru fiecare culoare un calendar de administrare bine precizat în raport cu desfăşurarea ciclului menstrual şi a perioadei intermenstruale.

c) Dintre **contraceptivele care conţin câte un singur hormon** le menţionăm pe cele cu progesteron: **noretisteron** fiole injectabile, **linestrenol şi levonogestrel** sub formă de comprimate şi preparatul **etonogestrel** care este implantabil sub piele. Preparatele conţinând doar progesteron sunt recomandate la femei care prezintă contraindicaţii pentru estrogeni şi la marile fumătoare. Pentru detalii → Tabelul 13.2.

Farmacoepidemiologie. Contraindicaţiile anticoncepţionalelor sistemice includ:

– în primul rând sarcina – deoarece pot provoca avort – şi perioada de alăptare;
– metroragii de origine neprecizată;
– carcinoame estrogen-dependente (cancer mamar) şi alte tumori maligne;
– boli cardiovasculare, inclusiv tromboze şi tromboflebite;
– boli hepato-biliare severe, inclusiv tumori hepatice;
– diabet zaharat cu complicaţii vasculare.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse ale anticoncepţionalelor sistemice:

– cardiovasculare: tromboze venoase sau arteriale; HTA;
– digestive şi hepatice: greţuri, vărsături, diaree sau constipaţie; icter colestatic, hepatită anicterică, tumori hepatice;

– cutanate: urticarie, acnee;
– nervoase: ameţeli, crize migrenoase, stare de depresie, tulburări senzoriale, agravarea epilepsiei;
– de tip neoplazic: risc de carcinom mamar peste 40 de ani;
– hormonale: hirsutism; creştere în greutate; edeme de cauză endocrină; dismenoree; mastopatie.

14. HORMONI PENTRU ADMINISTRARE SISTEMICĂ

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Acromegalie = creştere exagerată a extremităţilor, ca urmare a unui exces de hormon somatotrop hipofizar.

Aplazie medulară = insuficienţă medulară = sărăcirea măduvei hematopoietice (aflată în oase) în seriile de celule tinere din care provin elementele figurate ale sângelui (din seria eritroblastică se formează eritrocitele; din seria mieloidă se formează polinuclearele neutrofile; din seria megacariocitară iau naştere trombocitele).

Boala Addison = insuficienţă cronică a glandelor suprarenale, caracterizată prin astenie, coloraţie bronzată a pielii şi hipotensiune arterială. Este determinată de atrofia bilaterală a glandelor sau de tuberculoza corticosuprarenală.

Boala Paget = afecţiune produsă de osteoliză (distrugere a ţesutului osos) exagerată, urmată de osteogeneză (producere de ţesut osos) anarhică, ducând la hipertrofii şi deformări ale craniului şi altor oase.

Boala von Willebrand = boală hemoragică ereditară datorită lipsei factorului von Willebrand, care este unul din componentele complexului factor VIII al coagulării [→ Cap.8 – MEDICAŢIA SÂNGELUI].

Cloazonare = formare de septuri conjunctive într-o cavitate sau un lumen, împiedicând funcţionarea normală a organului afectat.

Coagulare intravasculară diseminată (CID) = formarea de numeroase cheaguri şi trombusuri în vasele sangvine, urmată de scăderea (prin consum exagerat) a trombocitelor şi a fibrinogenului, ceea ce duce la fenomene hemoragice importante.

Coroidită = inflamaţia membranei ochiului care este situată între sclerotică (la exterior) şi retină (în interior).

Dermatomiozită = boală de colagen caracterizată prin edem cu eritem (înroşirea) feţei şi gâtului, atrofie simetrică a musculaturii trunchiului şi membrelor, febră şi alterarea stării generale. Prognostic sever.

Glicogenoliză = proces fiziologic de dezintegrare a moleculelor uriașe de glicogen din ficat și din mușchi, cu eliberarea micilor, dar numeroaselor molecule de glucoză care intră în componența lor. Rezultă creșterea glicemiei.

Gluconeogeneză = formarea în organism de glucide din proteine sau din lipide. În urma unei succesiuni de reacții chimice, aceste substanțe neglucidice, parcurgând ciclul Krebs, trec prin faza intermediară de acid piruvic (cetoacid care este veriga de legătură între metabolisme), după care se sintetizează noile molecule de glucoză. Rezultă creșterea glicemiei.

Hemartroză = revărsat de sânge într-o articulație. Apare frecvent în hemofilie. Este extrem de dureroasă!

Hemofilie tip A = boală hemoragică ereditară, datorită lipsei factorului VIII al coagulării. Apare numai la persoane de sex masculin [→ Cap.8 – MEDICAȚIA SÂNGELUI].

Ileită terminală = boala Crohn = inflamație cu ulcerații și stenoze (îngustări) ale ileonului în porțiunea sa finală, spre deschiderea în cec.

Iridociclită = inflamația irisului asociată cu inflamația corpului ciliar din ochi. Produce înroșirea ochiului, dureri, lăcrimare, fotofobie.

LAL (= leucemie acută limfoblastică); LAM (= leucemie acută mieloblastică); LMH (= limfom malign hodgkinian); LMNH sau LNH (= limfom malign nehodgkinian) → Cap. 17 – ANTINEOPLAZICE (MEDICAMENTE ANTICANCEROASE).

Lupus eritematos sistemic (LES) = boală de colagen caracterizată prin erupție eritematoasă tipică la față, adenopatii periferice, manifestări renale, articulare și – uneori – cardiace.

Mycosis fungoid = dermatoză cronică cu evoluție severă, caracterizată prin leziuni cutanate de tip eczematiform și lichenoid, prurit intens, adenopatii periferice, tumorete care se pot ulcera, stare generală alterată.

Nanism = deficit de statură, care este mai mică cu peste 20% față de media normală a persoanelor de aceeași vârstă și de același sex.

Poliarterită nodoasă = periarterită nodoasă = boală de colagen manifestată prin febră, astenie, alterarea stării generale, erupții sau nodozități cutanate, atrofii și dureri musculare, leziuni pulmonare, vasculare, renale și oculare.

Polineuropatie = afecțiune de origine infecțioasă sau toxică (alcoolismul cronic) în care sunt lezați mai mulți nervi periferici, cu manifestări bilaterale și simetrice de polinevrită: dureri și parestezii în extremități, scăderea tonusului muscular, dispariția reflexelor osteotendinoase.

Purpura reumatoidă = vasculită imună, manifestată prin dureri și tumefacții articulare la membrele inferioare plus erupție peteșială (pete mici roșii intens) simetrică pe membrele inferioare, fese și antebrațe.

Releasing = termen din limba engleză însemnând „care eliberează".

Sclerodermie = boală de colagen datorită unui mecanism autoimun şi în care apare îngroşarea pielii, urmată după un timp de atrofie şi ulceraţii în unele zone cutanate. Se pot asocia leziuni pulmonare, cardiace sau ale tubului digestiv.

Scleroză multiplă (scleroză în plăci) = boală neurologică demielinizantă, în care apar plăci de scleroză diseminate la suprafaţa emisferelor cerebrale şi în măduva spinării. Evoluţia este cronică. Se manifestă prin paraplegie spastică, tremurături, nistagmus şi alte tulburări motorii.

Sindrom cushingoid = hipercorticism = un grup de manifestări asemănătoare bolii Cushing [care este produsă de un adenom (o tumoră secretorie benignă) de hipofiză anterioară sau de corticosuprarenală]. În cazul sindromului, cauza nu este o tumoră, ci administrarea în exces de corticosteroizi (hipercorticism postmedicamentos). Aceşti hormoni produc infiltrarea feţei, obezitate, pilozitate excesivă pe membre, hipertensiune arterială, uneori hiperglicemie etc.

Sindrom Löffler = reacţie inflamatorie fugace a unui segment pulmonar, datorită migrării larvelor de ascarizi prin organism. Este considerat un fenomen alergic şi se însoţeşte de eosinofilie sangvină crescută.

Sindrom nefrotic = afecţiune renală glomerulară cu pierdere importantă de proteine prin urină. Survine hipoproteinemie cu edeme generalizate masive (anasarcă).

Sindrom Stevens-Johnson → Cap.30 – REACŢII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR.

Sindrom Turner = tulburare de cauză genetică apărută la persoane de sex feminin, constând din nanism, atrofie ovariană, unele malformaţii la faţă, gât, torace, cord şi rinichi. Este datorat unei aberaţii cromozomiale şi anume lipseşte unul din cei doi cromozomi sexuali X din cariotipul normal al unei femei.

Spondilită anchilopoietică = inflamaţie cronică, dureroasă, a coloanei vertebrale urmate de instalarea progresivă a rigidităţii şi imobilităţii coloanei.

Tenosinovită = inflamaţie simultană a unui tendon şi a tecii sinovale care îl înveleşte.

Uveită = inflamaţie concomitentă a irisului, coroidei şi corpului ciliar din ochi.

Vergeturi = atrofii cutanate liniare care apar ca nişte striuri paralele şi simetrice pe abdomen, fese şi coapse.

14.1. HORMONII HIPOFIZARI ŞI HIPOTALAMICI [H 01]

Hipofiza (glanda pituitară) este alcătuită din trei lobi: lobul anterior (adenohipofiza) care reprezintă volumul cel mai mare din ea, lobul intermediar (cel mai mic) şi lobul posterior (neurohipofiza).

 # Hipofiza anterioară (adenohipofiza), – care este de fapt lobul anterior al glandei hipofize – produce o serie de hormoni care acţionează asupra multor structuri şi organe:

~ **Hormonul somatotrop** ***(STH, growth hormon = GH)*** acţionează asupra cartilajelor de creştere din oasele lungi. El este cel care în exces determină gigantismul şi acromegalia. În caz de deficit al hormonului somatotrop, rezultă nanismul endocrin hipofizar (statură foarte mică). Acest hormon este supus efectelor antagoniste a doi alţi hormoni cu acţiuni opuse secretaţi de către hipotalamus: hormonul de stimulare a STH şi hormonul de inhibare a STH.

~ **Hormonul tireotrop** are ca acţiune stimularea secreţiei tiroidiene care constă în hormoni iodaţi: triiodtironina (= T_3) şi tetraiodtironina (= T_4, tiroxina). Hormonul tireotrop este produs sub acţiunea unui alt hormon eliberator *(releasing factor)* emis de hipotalamus.

~ **Hormonii gonadotropi** acţionează asupra glandelor sexuale (gonadelor) astfel: la femeie **hormonul foliculostimulent** ***(FSH)*** determină dezvoltarea foliculilor ovarieni şi secreţia de către foliculi a hormonilor estrogeni [aceştia sunt: estrona (= foliculina), estradiol şi estriol]; **hormonul luteinizant** ***(LH)*** determină dezvoltarea corpului galben în ovare şi secreţia de progesteron. La bărbat, aceşti hormoni determină devoltarea testiculelor şi secreţia de testosteron din partea celulelor specializate din testicule. Ambii hormoni gonadotropi din hipofiză sunt produşi sub acţiunea unor alţi hormoni „eliberatori" *(releasing factors)* secretaţi de hipotalamus.

~ **Hormonul adrenocorticotrop (corticotropina)** ***(ACTH)*** acţionează asupra glandelor corticosuprarenale determinând secreţia de corticosteroizi (hidrocortizonul este primul din seria acestora). Corticotropina este produsă sub controlul unui hormon eliberator *(corticotrophin releasing factor)* de corticotropină emis de hipotalamus. Excesul de secreţie a corticotropinei în caz de tumoră (benignă) a hipofizei anterioare determină boala Cushing sau hipercorticismul.

~ **Prolactina** este un hormon care stimulează dezvoltarea acinilor din glanda mamară şi secreţia lactată a femeii. Acest hormon este supus acţiunii unui hormon „eliberator" *(releasing factor)* emis de hipotalamus, dar şi acţiunii unui alt hormon hipotalamic inhibitor, a cărui secreţie este stimulată de dopamină. Un medicament cu acţiune asemănătoare hormonului inhibitor este **Bromcriptina**, produs semisintetic din clasa alcaloizilor proveniţi din secara cornută (ergot) şi care are efect inhibitor asupra secreţiei de prolactină. Acest produs acţionează prin stimularea receptorilor dopaminergici.

Din cele descrise rezultă rolul important al hipotalamusului în secreţia de hormoni hipofizari anteriori şi interrelaţia hipotalamus-hipofiză [→ Fig. 18].

Hipofiza posterioară (neurohipofiza) – care este de fapt lobul posterior al hipofizei – are funcţii endocrine corelate cu următorii hormoni:

~ **Hormonul antidiuretic (ADH, vasopresina)** care este produs de hipotalamus şi stocat în hipofiza posterioară, este eliberat de către aceasta printr-un mecanism de feedback (conexiune inversă). ADH acţionează asupra tubilor contorţi distali şi tubilor colectori din rinichi, stimulând reabsorbţia facultativă a apei la acest nivel şi micşorând astfel diureza. Mecanismul de eliberare a ADH prin feedback din partea hipofizei posterioare funcţionează astfel: în cazul scăderii conţinutului în apă al plasmei sau al creşterii concentraţiei de săruri în plasmă, secreţia de ADH creşte, diureza scade şi astfel se realizează o economie de apă care tinde să readucă la normal concentraţia plasmatică. Invers, dacă există un volum prea mare de lichid plasmatic sau o concentraţie prea mică

de săruri în plasmă, secreţia de ADH scade, diureza creşte şi astfel se realizează o eliminare a excesului de apă prin urină.

~ **Ocitocina (oxitocina)** este hormonul care acţionând asupra muşchiului uterin (miometrul) determină contracţia acestuia, având rol important în mecanismul naşterii, dar şi în oprirea unor hemoragii uterine (metroragii). Ocitocina este secretată de hipotalamus şi stocată în hipofiza posterioară, de unde este eliberată în urma unor stimuli din partea aparatului genital feminin.

Apare din nou evident rolul hipotalamusului în determinarea unor secreţii endocrine, unde hipofiza posterioară intervine ca un mecanism intermediar, dar cu efecte directe asupra organelor efectoare [→ Fig. 18].

În farmacoterapie se folosesc o serie de preparate hormonale hipotalamice şi hipofizare de sinteză şi de semisinteză.

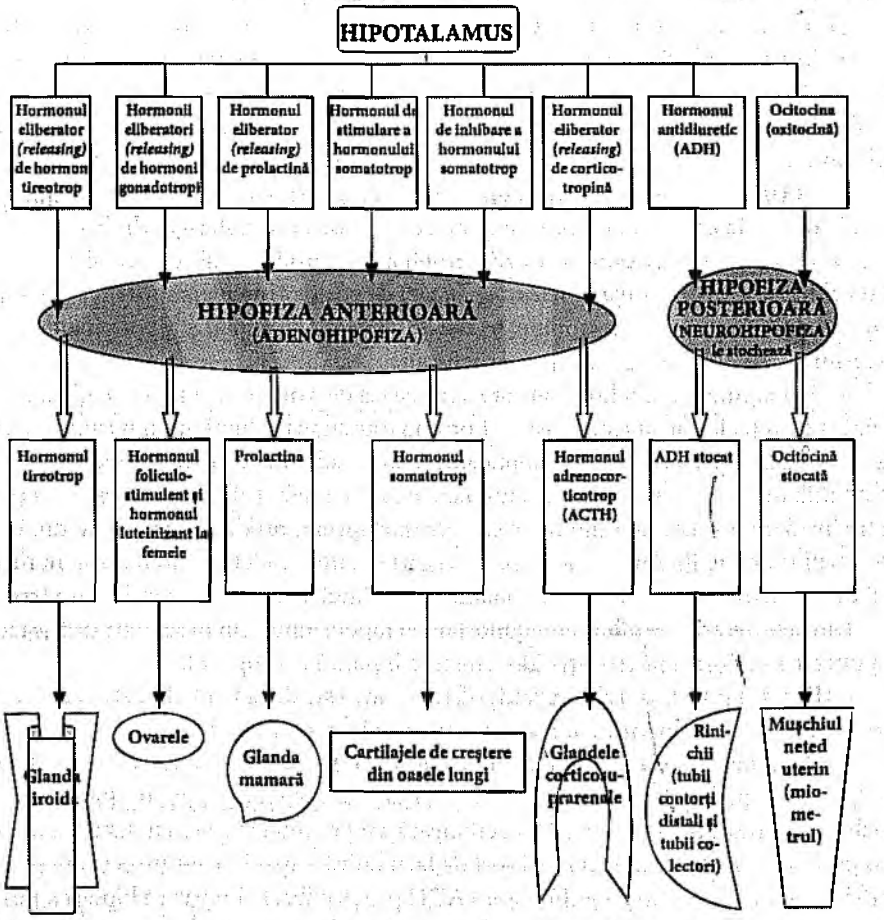

Fig. 18. Interrelaţiile hipotalamus-hipofiză-glande endocrine (incluzând axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian)

14.1.1. HORMONII HIPOTALAMICI (preparate medicamentoase)

Au un rol fundamental în reglarea secreției și activității hormonilor din hipofiză. Menționăm:

~ **Octreotid (Sandostatin®)** este un derivat sintetic al hormonului natural anticreștere, care este somatostatina. Inhibă secreția hormonului somatotrop din hipofiza anterioară. Indicații: acromegalie; tumori endocrine din zona gastroenteropancreatică. Administrare inj. s.c.

~ **Ganirelix (Orgalutran®)** este antigonadotropin-releasing hormon, scăzând secreția hipofizară de hormon luteinizant și de hormon foliculostimulent. Utilizat în inj. s.c., în tratamentul infertilității prin hiperstimulare ovariană, pentru evitarea secreției inadecvate de hormon luteinizant.

14.1.2. HORMONII HIPOFIZARI ANTERIORI (preparate medicamentoase)

După cum s-a arătat mai sus, hipofiza anterioară intervine în numeroase mecanisme de secreție endocrină.

~ **ACTH = adreno-corticotrop hormon** se utilizează în farmacoterapie sub forma unui produs sintetic, **tetracosactid (Synachten depot®)**, injectabil i.m., acționează stimulând secreția de glucocorticoizi (hidrocortizon) din glanda corticosuprarenală. *Indicații*: puseuri acute de scleroză în plăci; encefalopatie mioclonică infantilă cu hipsaritmie (ticul salaam); polineuropatii radiculare; colită ulceroasă; psoriazis. *Reacții adverse:* retenție hidrosalină, HTA, hiperglicemie, hipokaliemie, sindrom Cushing, reacții alergice.

~ **Somatropina (Nutropin Aq™)**, produs obținut prin ADN recombinant de *Escherichia coli,* este hormon de creștere, echivalent cu hormonul somatotrop natural *(growth hormon = GH).* Se găsește dozat în u.i. ca soluție injectabilă s.c. și sub formă de pen (stilou injector) prevăzut cu cartuș. *Indicații*: nanism hipofizar, hipotrofie staturală marcată asociată cu sindrom Turner, hipotrofie staturală în cadrul insuficienței renale cronice. *Reacții adverse:* eritem; grețuri, vărsături, cefalee, tulburări de vedere,; artralgii.

14.1.3. HORMONII HIPOFIZARI POSTERIORI (preparate medicamentoase)

În realitate, acești hormoni sunt secretați de către hipotalamus, stocați în lobul posterior al hipofizei și de aici eliberați prin mecanism de feedback, în raport cu necesitățile organismului.

~ **Hormonul antidiuretic (ADH, vasopresina)** este disponibil în practică sub formă de **desmopresină (Adiuretin®; Minirin®)** și are ca acțiune principală creșterea reabsorbției apei din tubii contorți distali și din tubii colectori ai rinichiului, micșorând astfel diureza. Ca acțiuni secundare: crește tensiunea

arterială și ajută la sinteza factorului VIII al coagulării (care este deficitar în hemofilia tip A și în boala von Willebrand). *Indicații*: diabet insipid endocrin, enurezis, hemofilie tip A, boala von Willebrand. Se administrează cel mai adesea în picături nazale.

~ **Terlipresina** (**Remestyp®**) este un derivat sintetic al ADH cu acțiune vasoconstrictoare și hemostatică, cu administrare i.v. *Indicații*: hemoragii digestive superioare prin ruptură de varice esofagiene (profilaxie și tratament), metroragii.

~ **Ocitocina (Oxitocin)** produce contracția mușchiului uterin (miometrul) și favorizează secreția lactată a glandei mamare. *Indicații*: declanșarea travaliului la naștere, pentru expulzia placentei, metroragii postpartum sau postabortum, pentru declanșarea lactației. Dozată în u.i. Administrare în PEV lentă.

14.2. CORTICOSTEROIZI DE UZ SISTEMIC [H 02]

Cele două glande corticosuprarenale secretă hormoni glucocorticoizi (hidrocortizonul), hormoni mineralocorticoizi (aldosteronul) și – în cantități mai reduse – hormoni sexuali (testosteron, hormoni estrogeni și progesteron). Întreaga activitate endocrină a glandelor suprarenale este dirijată de hormonul adrenocorticotrop (ACTH, corticotrofină, corticotropină), secretat de hipofiza anterioară sub acțiunea hormonului de eliberare a corticotropinei *(corticotrophin releasing hormon)*, emis de hipotalamus.

14.2.1. HORMONII GLUCOCORTICOIZI (hidrocortizon = cortizol; cortizon; corticosteron, [H 02 AB]

Acționează la nivelul unor receptori specifici care fac parte din categoria receptorilor nucleari. Aceștia sunt de două feluri: receptorii alfa, pe care se fixează glucocorticoizii și receptorii beta care au efect inhibitor asupra transcripției genice dirijate de glucocorticoizi. Glucocorticoizii pentru uz sistemic au următoarele acțiuni:

– cresc catabolismul proteinelor, încetinind procesul de creștere la copii;
– produc hiperglicemie, prin creșterea gluconeogenezei și a glicogenolizei hepatice și musculare;
– favorizează lipogeneza cu depunerea de grăsimi în exces pe față, abdomen, coapse;
– au efecte antiinflamatorii, scăzând permeabilitatea capilarelor, migrarea leucocitelor și capacitatea lor fagocitară;
– sunt antialergice, scăzând producția de anticorpi, inhibând reacțiile de tip anafilactic și pe cele datorate complexelor imune circulante;
– scad capacitatea de apărare antiinfecțioasă a organismului prin efectul imunosupresiv și diminuând funcțiile macrofagelor;

– asupra elementelor celulare din sânge produc creşterea numărului leucocitelor cu neutrofilie, limfopenie, monocitopenie şi eosinopenie.

Farmacoterapie. Indicaţiile glucocorticoizilor sistemici acoperă o arie foarte întinsă de afecţiuni care pot fi astfel sistematizate:

a) boli reumatismale (unele tratamente sunt de lungă durată cu administrare de forme orale): reumatism articular acut (= RAA); poliartrită reumatoidă; artrită reumatoidă juvenilă (= ARJ); bursite; tenosinovite; spondilită anchilopoietică; artrită psoriazică, hemartroze în cadrul hemofiliei;

b) boli de colagen (= boli ale ţesutului conjunctiv, tratamente de lungă durată): lupus eritematos sistemic (= LES); dermatomiozită; polimiozită; poliarterită nodoasă; sclerodermie; vasculite alergice tip purpura reumatoidă;

c) boli dermatologice: psoriazis; sindrom Stevens-Johnson; mycosis fungoid;

d) reacţii alergice acute şi supraacute care necesită tratamente de urgenţă (tratamente de scurtă durată, cu forme injectabile i.v.): crize severe de astm bronşic; boala serului; reacţii posttransfuzionale; şoc anafilactic (în asociere cu adrenalina); edem laringian acut;

e) boli ale aparatului respirator: criza de astm bronşic; sarcoidoză pulmonară; sindrom Löffler; unele pleurezii serofibrinoase (în asociere cu tratamentul etiologic);

f) boli cardiovasculare: valvulite reumatismale în faza de instalare (înainte de a deveni leziuni permanente, adică valvulopatii sechelare); unele miocardite; pericardite serofibrinoase; stări de şoc (administrare i.v. în doze mari);

g) boli ale aparatului digestiv: ileită terminală; colită ulceroasă;

h) boli ale aparatului urinar: sindrom nefrotic; nefropatie lupică;

i) boli ale sistemului nervos: edem cerebral acut (tratament de urgenţă cu doze mari i.v.); scleroză multiplă (= scleroză în plăci); cloazonare a canalului rahidian în urma unei meningite; polineuropatie;

j) boli endocrine (corticosteroizii sunt folosiţi ca tratament substitutiv): insuficienţa corticosuprarenală acută; insuficienţa corticosuprarenală cronică (boala Addison); hiperplazia congenitală a glandelor suprarenale;

k) boli oftalmologice: afecţiuni alergice ale ochiului; irite; iridociclite; uveită; coroidite; corioretinite; conjunctivită alergică; nevrită optică;

l) boli hematologice: anemie hemolitică autoimună (= AHAI); purpură trombocitopenică imunologică (= PTI); trombocitopenii secundare; anemie hipoplastică congenitală; aplazie medulară; leucemii acute; coagulare intravasculară diseminată (= CID); respingerea transplantului medular; boală de iradiere;

m) boli oncologice (cancere): limfom malign hodgkinian (= LMH) şi limfom malign nehodgkinian (= LMNH, LNH);

n) unele stări infecţioase şi parazitoze (numai în asociere cu tratamentul etiologic!): şoc septic; meningite cu cloazonări; trichineloză.

Numeroase preparate industriale alcătuiesc gama glucocorticoizilor sistemici utilizaţi în farmacoterapie.

14.2.1.1. PREPARATE ŞI FORME DE PREZENTARE A GLUCOCORTICOIZILOR SISTEMICI

~ **Hidrocortizon hemisuccinat (Flebocortid®)**, fiole pentru administrare i.v. Acţiune rapidă, dar de scurtă durată. Efect antiinflamator redus. *Indicaţii:* şoc anafilactic; criză de astm bronşic; laringite obstruante.

~ **Prednison,** tablete. Este un δ-cortizon cu efect antiinflamator mai puternic, durată de acţiune intermediară şi retenţie hidrosalină importantă (produce infiltrarea ţesutului subcutanat, obezitate, HTA). *Indicaţii*: reumatism articular acut; poliartrită reumatoidă; boala serului; colagenoze; astm bronşic; sindrom nefrotic; vasculite imune; leucemii; limfoame maligne; aplazii medulare; anemie hemolitică autoimună; purpură trombocitopenică imunologică.

~ **Metilprednisolon** se prezintă şi ca preparat pentru administrare orală (**Medrol®**), şi ca preparat injectabil (**Solu-Medrol®**; **Solu-Decortin®**). Este un derivat metilat cu efect antiinflamator mai puternic decât produsele precedente. Durata de acţiune este intermediară, retenţia hidrosalină mai mică. *Indicaţii*: în special stări de şoc; edem cerebral acut; edem pulmonar acut de cauză toxică (NU cel cardiogen!); laringită obstruantă; insuficienţă corticosuprarenaliană acută (criză addisoniană); în rest, asemănătoare celor de mai sus.

~ **Triamcinolon,** comprimate şi fiole retard. Se poate administra şi intraarticular. Este un derivat halogenat (cu fluor) al hidrocortizonului, cu efect antiinflamator puternic şi fără retenţie hidrosalină (proprietate remarcabilă a tuturor derivaţilor cortizonici halogenaţi!), durată de acţiune intermediară. *Indicaţii:* asemănătoare prednisonului.

~ **Dexametazonă (Superprednol®)**, comprimate şi fiole pentru administrare i.v. Este un derivat hidrocortizonic metilat şi fluorurat, cu efect antiinflamator mult mai puternic decât toate cele precedente, fără retenţie hidrosalină cu durată de acţiune lungă şi cu puternic efect inhibitor asupra axului hipotalamo-hipofizar. Din aceste motive, doza – comparativ cu ceilalţi derivaţi cortizonici – este mai mică, iar tratamentele nu pot fi de lungă durată. *Indicaţii:* în special edem cerebral acut; stări de şoc; în rest, asemănătoare celor precedente, dar excluzând bolile cronice care necesită corticoterapie de durată (boli reumatismale, colagenoze).

~ **Betametazonă (Diprophos®)**, fiole pentru administrare i.m. sau locală (intralezională, intraarticulară). Este un derivat halogenat şi metilat de hidrocortizon cu acţiunea antiinflamatorie cea mai puternică, fără retenţie hidrosali-

nă, cu durată lungă de acțiune, cu efect inhibitor marcat asupra centrilor hipotalamo-hipofizari. *Farmacoterapie.* Utilizare locală frecventă în dermatologie și reumatologie. *Contraindicații:* în tratamente sistemice de lungă durată.

Din tabelul 14.1 reies avantajele și dezavantajele fiecărui preparat. Parcurgând lista derivaților glucocorticoizi de sus în jos se observă că: acțiunea antiinflamatorie crește, retenția hidrosalină scade, inhibiția hipotalamo-hipofizară este tot mai puternică, durata de acțiune mai lungă, dozele echivalente necesare tot mai mici. De notat că produsul cortizon nu figurează în tabel deoarece nu mai este utilizat în practica medicală curentă.

Tabelul 14.1. Prezentare comparativă arătând principalele caracteristici ale glucocorticoizilor

D.C.I.	Structura chimică	Acțiune anti inflamatorie relativă	Retenție hidrosalină	Inhibiție hipotalamo-hipofizară	Durată de acțiune	Echivalența dozelor (calea orală)	Observații
Hidrocortizon hemisuccinat	HO-cortizon	1	2+	+	Scurtă	20 mg	Administrare i.v.
Prednison	δ-cortizon	3,5	2+	2+	Intermediară	5 mg	Administrare orală
Metilprednisolon	Metil-δ-hidrocortizon	5	±	2+	Intermediară	4 mg	Administrare per os și i.v.
Triamcinolon	Fluoro-δ-hidrocortizon	5	0	2+	Intermediară	4 mg	Administrare per os, i.m., local
Dexametazonă	Metil-fluoro-δ-hidrocortizon	30	0	3+	Lungă	0,75 mg	Administrare per os și i.v.
Betametazonă	Poziție diferită a radicalului metil	35	0	3+	Lungă	0,60 mg	Administrare i.m. și locală

Farmacoepidemiologie. Contraindicațiile glucocorticoizilor sistemici (unele dintre ele temporare sau necesitând un tratament paralel): sarcină (factor de risc C → Cap. 29 – EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII); ulcer gastroduodenal; varicelă, herpes zoster, alte infecții (eventual permise sub protecție de antibiotice); obezitate; diabet zaharat; hipertensiune arterială; insuficiență renală avansată; osteoporoză; atrofii musculare; unele psihoze.

Farmacotoxicologie. Reacții adverse ale glucocorticoizilor sistemici:
- încetinirea creșterii la copii;
- întârzierea proceselor de cicatrizare;
- sindrom (aspect) cushingoid: obezitate, facies lunar, depozit de grăsime „în cocoașă de bizon";
- edeme periferice prin retenție hidrosalină;

Tabelul 14.2. Posologia la adulți a glucocorticoizilor administrați pe cale sistemică

Glucocorticoizii (D.C.I.)	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Doze la adulți în administrarea orală	Doze la adulți în administrarea parenterală
Prednison	Prednison compr. a 5 mg	Doza inițială = 0,5-2 mg/kgc /zi, divizate în 3 prize *per os*. Doza de întreținere = 5-10 mg/zi *per os*.	NU
Prednisolon	Decortin® compr. a 5 mg sau a 20 mg		NU
	Solu-Decortin® fiole a 50 mg sau 250 mg pulbere dizolvabilă	NU	În marile urgențe: inițial 1 000- 3 000 mg i.v.; apoi se continuă cu câte 250-500 mg la fiecare 6-12 ore.
Metilprednisolon	Medrol® comprimate a 4 mg, 16 mg sau 32 mg	4-200 mg/zi, în funcție de gravitatea afecțiunii (doze foarte mari în edemul cerebral acut, scleroza multiplă, transplant de organ).	NU
	Solu-Medrol® fiole și flacoane bicompartimentate cu 250 mg sau 500 mg pulbere dizolvabilă	NU	În marile urgențe: 250-1 000 mg i.v. lent.
Hidrocortizon hemisuccinat	Fiole a 25 mg sau a 100 mg	NU	În marile urgențe: 250-500 mg i.v. lent, repetat la 6 ore.
Dexametazon	Dexamed® fiole a 4 mg; Dexametasone fiole a 8 mg	NU	În marile urgențe (edem cerebral acut, șoc anafilactic grav): 40-60 mg i.v.; apoi se continuă cu câte 4-8 mg i.v. la fiecare 4 ore. În starea de rău astmatic: 8-20 mg i.v.
Betametazonă	Celestone® fiole a 4 mg	NU	2-4 mg/zi i.m.

– acnee, vergeturi, echimoze, pilozitate excesivă pe membre;
– hipertensiune arterială;
– ulcer gastric sau duodenal, uneori complicat cu hemoragie digestivă superioară;

– osteoporoză; atrofii musculare;
– hiperglicemie până la diabet cortizonic;
– insomnii; psihoze; stări de euforie sau de agitație;
– scăderea rezistenței antiinfecțioase (TBC, infecții fungice);
– inhibarea secreției naturale de glucocorticoizi; atrofie de corticosuprarenală;
– limfopenie și eosinopenie.

Profilaxia reacțiilor adverse postcortizonice, care apar în special în curele lungi: regim desodat, hiperproteic, hipoglucidic; administrarea de supliment de calciu + vitamina D, preparate cu potasiu (clorură de K, Aspacardin); protectoare ale mucoasei gastrice (Dicarbocalm, Ulcerotrat); protecție față de infecții (evitarea contactelor, antibioticoterapie orală).

14.2.1.2. GLUCOCORTICOIZI DE UZ LOCAL [H 02 AB]

Suspensii de utilizare intraarticulară, unele permise și i.m.
– **Triamcinolon acetonid (Volon®).**
– **Betametazonă fosfat și betametazonă dipropionat (Diprophos®).**

Pentru preparatele de uz dermatologic conținând glucocorticoizi → CORTICOSTEROIZI DE UZ TOPIC (LOCAL) în cap. 10.

Pentru glucocorticoizii cu acțiune locală asupra aparatului respirator, utilizați ca antiinflamatoare în tratamentul astmului bronșic → GLUCOCORTICOIZI INHALATORI în cap. 24.

14.2.2. HORMONII MINERALOCORTICOIZI

În organism, aceștia sunt reprezentați prin aldosteron care, acționând la nivelul tubilor distali și colectori din rinichi, măresc reabsorbția de apă și Na^+ din urină (deci scad diureza și natriuria) și cresc eliminarea urinară de potasiu. În farmacoterapie se folosește produsul **fludrocortizon (Astonin-H®)** care are acțiune intensă mineralocorticoidă, fără efecte semnificative glucocorticoide. *Indicații*: insuficiență suprarenală cronică; sindrom adrenogenital; hipotensiune arterială esențială sau ortostatică. *Contraindicații*: prezența de edeme; HTA. Administrare orală.

14.3 HORMONII TIROIDIENI [H 03 AA]

În organism sunt reprezentați prin T_3 (triiodotironina) și T_4 (tetraiodotironina = tiroxina) care au următoarele acțiuni:
– creșterea consumului de oxigen în țesuturi și, consecutiv, creșterea metabolismului bazal;
– activarea catabolismului proteinelor tisulare și plasmatice;

– diminuarea țesutului adipos prin intensificarea lipolizei și, deci, în exces, duc la scădere în greutate;
– controlează creșterea și dezvoltarea normală a organismului din punct de vedere somatic și psihic;
– ajută dezvoltarea și activitatea gonadelor și secreția lactată după naștere;
– în exces produc iritabilitate, neliniște, insomnie.

În farmacoterapie se utilizează:

~ **Levotiroxina (Euthyrox®)**, sub formă de comprimate. *Indicații*: hipotiroidism; unele forme de sindrom nefrotic la copil. *Contraindicații*: HTA; cardiopatii decompensate; tulburări de ritm cardiac.

~ Combinații de **levotiroxină + liotironină**, comprimate.

14.4. ANTIHORMONII TIROIDIENI [H 03 B]

Au indicație în hipertiroidism (boala Basedow) și în pregătirea pentru tiroidectomie, acolo unde tratamentul medicamentos nu poate rezolva singur creșterea patologică a secreției de hormoni tiroidieni. În farmacoterapie se folosesc **carbimazol** și **tiamazol (Thyrozol®)**, ambele cu administrare orală.

14.5. HORMONII PARATIROIDIENI [H 05 A]

Hormonul natural secretat de glandă este **parathormonul,** care crește absorbția intestinală de calciu, scade eliminarea lui urinară și mobilizează sărurile de calciu din oase, crescând astfel calcemia; secreția lui este reglată prin mecanism de feedback în funcție de nivelul calciului plasmatic.

~ **Teriparatidum (Forsteo®)** este un analog de sinteză cu acțiune de stimulare a osteogenezei, care se prezintă sub formă de pen (stilou injector) preumplut. *Indicații*: osteoporoza la femei postmenopauză. Este *contraindicat* în hipercalcemii.

14.6. ANTIHORMONII PARATIROIDIENI [H 05 BA]

În organism, cele patru glande paratiroide și unele grupe de celule din tiroidă secretă calcitonina, antagonist al parathormonului. Calcitonina diminuează mobilizarea calciului din oase, scăzând astfel concentrația serică a calciului. În farmacoterapie se utilizează:

~ **Calcitonina (Calciton®)** care produce scăderea calciului seric (hipocalcemie). *Indicații*: hipercalcemii de diferite cauze, hiperparatiroidism, boala Paget, metastaze osoase în cursul neoplasmelor, imobilizare prelungită la pat. Administrare prin spray nazal sau injectabil (având structură polipeptidică, NU poate fi administrată per os, deoarece ar fi digerată de sucul gastric).

14.7. HORMONII PANCREATICI [H 04]

~ **Insulina** este un hormon cu acţiune hipoglicemiantă, secretat de celulele β din insulele Langerhans situate în coada pancreasului. Efectul hipoglicemiant îl realizează prin stimularea pătrunderii glucozei în celule, prin activarea consumului tisular de glucoză, prin creşterea gluconeogenezei în ficat şi în muşchi, prin scăderea glicogenolizei, prin transformarea glucozei în trigliceride la nivelul ţesutului adipos. Insulina a fost prezentată în detaliu → Cap. 7 – MEDICAMENTE PENTRU BOLI DE NUTRIŢIE ŞI METABOLISM.

~ **Glucagonul** este secretat de celulele α, situate tot în insulele Langerhans, şi de unele celule din pereţii stomacului şi duodenului. Are o acţiune antagonistă faţă de insulină, fiind hormon hiperglicemiant. Acest efect îl realizează crescând glicogenoliza hepatică şi stimulând gluconeogeneza din aminoacizi. În farmacoterapie se utilizează produsul **Glucagen® Hypokit**, *indicat* în hipoglicemii, în special cele determinate de supradozarea insulinei. Fiind şi inotrop pozitiv, se mai foloseşte în insuficienţa cardiacă şi în şocul cardiogen.

15. PRODUSE ANTIINFECȚIOASE DE UZ SISTEMIC

DEFINIȚII ȘI EXPLICAȚII

Anatoxină = toxină bacteriană tratată în anumite condiții cu concentrații reduse de formol, astfel încât își pierde toxicitatea, dar își păstrează proprietățile antigenice, fiind folosită la vaccinări. De exemplu, anatoxină difterică; anatoxină tetanică; anatoxină botulinică; anatoxină stafilococică.

Colorație Gram = colorație bacteriană diferențială, permițând împărțirea bacteriilor în gram-pozitive (cele care reține violetul de gențiană, apărând la microscop colorate în violet) și gram-negative (cele care nu reține violetul de gențiană, apărând la microscop colorate în roșu).

Enterobacteriacee = familie de bacili gram-negativi cu habitat intestinal, având o patogenitate foarte ridicată. Se încadrează aici: *Escherichia coli*, cu numeroase tipuri, agent etiologic al unor gastroenterite infecțioase și toxiinfecții alimentare; *Salmonella typhi*, agentul etiologic al febrei tifoide; alte salmonele care produc toxiinfecții alimentare; *Shigella disenteriae*, agentul dizenteriei bacilare; bacilul proteus, agent etiologic al unor tulburări digestive etc.

15.1. AGENȚII ANTIMICROBIENI (ANTIBIOTICE ȘI CHIMIOTERAPICE)

Medicamentele din această categorie au proprietatea de a distruge anumite bacterii patogene (efect bactericid) sau de a le inhiba creșterea (efect bacteriostatic). Aici se includ:

– antibioticele, substanțe produse de anumite microorganisme;

– chimioterapicele, substanțe obținute prin sinteză.

În ultimul timp există tendința de a le include pe toate în categoria **antibiotice,** indiferent de modul în care sunt produse.

Antibioticele, după modul de acțiune, se împart astfel:

~ cele care distrug peretele celular al bacteriilor şi determină liza bacteriană (efect bactericid): penicilinele, cefalosporinele, vancomicina, teicoplanina, bacitracina;

~ cele care inhibă sinteza acizilor nucleici din corpul bacterian, împiedicând diviziunea celulară (efect bacteriostatic): eritromicina, cloramfeicolul, tetraciclinele, griseofulvina;

~ cele care modifică permeabilitatea membranei celulare, putând fi uneori bactericide, alteori bacteriostatice: polimixina B, amfotericina B;

~ cele care interferează procesele metabolice din celula bacteriană: sulfonamidele, izoniazida, acidul paraaminosalicilic.

Deoarece au o rată de eliminare diferită, fiecare dintre antibiotice se administrează la diferite intervale (ore) şi ritmicitatea fiecăruia trebuie respectată cu stricteţe. Ea este stabilită şi în funcţie de gravitatea infecţiei tratate.

Trebuie menţionat că la nou-născuţi şi prematuri, dozele sunt (chiar proporţional vorbind) mai mici, iar ritmul de administrare este mai rar, deoarece la aceşti copii mici funcţia renală de eliminare este încă deficitară. De asemenea, la bolnavii cu insuficienţă renală, dozele se scad sau se spaţiază în raport cu deficitul funcţiei renale.

Ca regulă generală, orice cură de antibiotice trebuie precedată de antibiograma efectuată asupra germenului patogen izolat şi apoi rezultatele trebuie urmărite prin evoluţia infecţiei, deoarece sensibilitatea germenilor poate fi uneori diferită *in vitro* (în laborator) faţă de cea *in vivo* (în focarul activ de infecţie).

În tabelul 15.1. este prezentată clasificarea germenilor bacterieni, denumirile lor din sistematică alături de cele uzuale, rolul lor patogen şi principalii agenţi antimicrobieni la care este sensibilă fiecare specie. Subliniem însă importanţa antibiogramei pentru stabilirea tratamentului cu antibiotice la fiecare caz în parte, deoarece există tulpini bacteriene care fac excepţie şi prezintă rezistenţă faţă de antibioticele recomandate în literatură.

15.1.1. GRUPUL β-LACTAMINE

Sunt antibiotice sensibile la enzima bacteriană denumită β-lactamază, care le poate anihila activitatea. Din acest motiv – după cum se va vedea mai jos – unele antibiotice aparţinând grupului β-lactamine se asociază cu inhibitori de β-lactamază.

15.1.1.1. CLASA PENICILINE

Penicilinele sunt antibiotice bactericide şi cuprind următoarele grupe:

 # Peniciline naturale:

~ **Penicilina G sodică şi penicilina G potasică.** Este o penicilină cristalină, titrată în unităţi internaţionale (u.i.), se prezintă ca o pulbere foarte solubilă în

Tabelul 15.1. Clasificarea germenilor bacterieni, patogenitatea lor și principalele antibiotice indicate pentru fiecare specie

Categoria de germeni bacterieni	Forma germenilor baterieni	Afinitatea de colorare	Denumirea din sistematică	Denumirea uzuală	Patogenitate	Principalele antibiotice indicate (sunt enumerate în ordinea descrescândă a alegerii; opțiunea depinde și de localizarea infecției)
Bacterii aerobe (se dezvoltă bine numai în prezența oxigenului; unele pot fi totuși anaerobe facultative)	Coci (au formă de sfere foarte mici, bobițe)	Gram-pozitivi	*Enterococcus faecalis*	Enterococ	Endocardită; ITU; septicemie.	Ampicilină; gentamicină; vancomicină; chinolone.
			Streptococcus pyogenes	Streptococul β-hemolitic din grupa A	Anghină pultacee; otită medie; sinuzită; adenoflegmon; scarlatină; erizipel.	Penicilină G; eritromicină; Cefazolin.
			Streptococcus pneumoniae	Pneumococ	Pneumonie lobară; bronhopneumonie; meningită purulentă.	Penicilină G; ceftriaxon; cefotaxim; eritromicină; chinolone; clindamicină.
			MSSA = methycillin sensible Staphylococcus aureus	Stafilococul auriu sensibil	Supurații; furuncule; abcese; flegmoane; flebită; mastită.	Oxacilină; gentamicină; cefazolin; clindamicină; eritromicină; vancomicină.
			MRSA = methycillin resistant Staphylococcus aureus	Stafilococul auriu coagulazo-pozitiv, rezistent	Supurații; stafilococie pleuropulmonară; endocardită; osteomielită; meningită purulentă; endometrită; septicemie	Vancomicină.
		Gram-negativi	*Neisseria gonorrheae*	Gonococ	Gonoreea (blenoragia)	Ceftriaxon; cefixim; chinolone.
			Neisseria meningitidis	Meningococ	Meningita cerebrospinală epidemică.	Ceftriaxon; cefotaxim; cefuroxim.
	Bacili (au formă de mici bastonașe)	Gram-pozitivi	*Bacillus anthracis*	Bacilul antraxului	Antrax (cărbune, dalac) cutanat, pulmonar, digestiv.	Penicilină G; chinolone; tetraciclină; eritromicină.
			Corynebacterium diphteriae	Bacilul difteric	Difterie.	Penicilină G; eritromicină. Ser antidifteric.
			Listeria monocytogenes		Listerioză (granuloame multiple abcedate în diferite organe).	Ampicilină; gentamicină; cotrimoxazol; eritromicină; penicilină G.
		Gram-negativi	Familia enterobacteriacee			
			Enterobacter		Gastroenterită acută; ITU; suprainfectarea plăgilor; septicemie	Colistin; gentamicină; carbenicilină; chinolone; cotrimoxazol; imipenem

Bacterii aerobe (se dezvoltă bine numai în prezența oxigenului; unele pot fi totuși anaerobe facultative) (continuare)	Bacili (au formă de mici bastonașe) (continuare)	Gram-negativi (continuare)	*Escherichia coli* (tipuri: *E.coli* enteropatogen; *E.coli* enteroinvaziv; *E.coli* enterohemoragic)	Bacilul coli	Gastroenterită acută; angiocolită; peritonită acută; ITU; infecții oportuniste.	Ampicilină; ceftriaxon; cefepim; gentamicină; cotrimoxazol; chinolone; imipenem.
			Klebsiella pneumoniae		Pneumonie; endocardită; ITU; meningită.	Cefalosporine generația a III-a; chinolone; gentamicină; imipenem; cotrimoxazol.
			Proteus vulgaris	Bacil proteus	Gastroenterită acută; infecții abdominale; ITU.	Cefalosporine generația a III-a; chinolone; aminoglicozide; imipenem.
			Salmonella enteritidis		Toxiinfecții alimentare.	Cotrimoxazol.
			Salmonella typhi	Bacilul tific	Febra tifoidă.	Ceftriaxon; chinolone; amoxicilină; cloramfenicol; ampicilină; cotrimoxazol.
			Serratia marcescens		Infecții postoperatorii; ITU; endocardită; septicemie.	Cefalosporine generația a III-a; gentamicină; chinolone; imipenem.
			Shigella disenteriae	Bacilul dizenteric	Dizenterie bacilară.	Acid nalidixic; cotrimoxazol; tetraciclină.
			Yersinia enterocolitica		Gastroenterită acută.	Cotrimoxazol; chinolone; cloramfenicol.
			Yersinia pestis	Bacilul ciumei	Ciumă (pestă).	Streptomicină; cloramfenicol; tetraciclină; gentamicină.
			Alte genuri și specii de bacterii gram-negative			
			Bordetella pertussis		Tuse convulsivă.	Eritromicină; cotrimoxazol;
			Campylobacter jejuni		Gastroenterită acută.	Chinolone
			Haemophilus influenzae		Epiglotită; sinuzită; pneumonie; meningită purulentă.	Cefalosporine generația a II-a și a III-a (ceftriaxon, cefota-xim); amoxiplus; cotrimoxazol; cloramfenicol.
			Helicobacter pylori		Ulcer gastric și duodenal.	Ampicilină; amoxicilină; claritromicină; metronidazol.
			Legionella pneumophila		Pneumonie ± pleurezie (boala legionarilor) [***NOTĂ:*** din legiunea unor veterani din USA!].	Eritromicină; rifampicină; azitromicină; chinolone; cotrimoxazol.

Continuare tabelul 15.1.

Categoria de germeni bacterieni	Forma germenilor baterieni	Afinitatea de colorare	Denumirea din sistematică	Denumirea uzuală	Patogenitate	Principalele antibiotice indicate (sunt enumerate în ordinea descrescândă a alegerii; opțiunea depinde și de localizarea infecției)
Bacterii aerobe (se dezvoltă bine numai în prezența oxigenului; unele pot fi totuși anaerobe facultative) (continuare)	Bacili (au formă de mici bastonașe) (continuare)	Gram-negativi (continuare)	*Pseudomonas aeruginosa*	Bacilul piocianic	Supurații; suprainfectări de plăgi și arsuri; infecții abdominale; ITU; meningită purulentă; septicemie.	Ceftazidim; cefoperazon; amikacină; tobramicină; imipenem; carbenicilină; cefepim; cefpirom
			Vibrio cholerae	Vibrionul holeric	Holeră.	Tetraciclină; chinolone; cotrimoxazol
	Bacili acido-alcoolo-rezistenți	NU se colorează Gram	*Mycobacterium tuberculosis*	Bacilul Koch (BK)	Tuberculoza pulmonară și extrapulmonară	Streptomicină; izoniazidă; rifampicină; etambutol; pirazinamidă; ofloxacin
	Spirochete (au formă helicoidală)	NU se colorează Gram	*Leptospira ictero-haemorrhagica*		Leptospiroza ictero-hemoragică	Penicilină G; tetraciclină
			Treponema pallidum		Sifilis (lues)	Penicilină G
Bacterii anaerobe (NU se pot dezvolta în prezența oxigenului)	Bacili	Gram-pozitivi	*Clostridium botulinum*	Bacilul botulinic	Botulism	Metronidazol; clindamicină; cloramfenicol. Ser antibotulinic
			Clostridium difficile		Colită mucomembranoasă	Vancomicină *per os*; metronidazol
			Costridium perfringens		Gangrena gazoasă	Penicilină G; metronidazol; clindamicină. Ser antigangrenos polivalent
			Clostridium tetani	Bacilul tetanic	Tetanos	Penicilină; metronidazol; clindamicină. Ser antitetanic.
		Gram –negativi	*Bacteroides fragilis*		Supurații abdominale, peritonită acută; ITU	Metronidazol; clindamicină; cefamicină; cloramfenicol; carbenicilină
			Fusobacterium	Bacilul fusiform	Angină ulcero-necrotică (în asociere cu *Borrelia vincenti*,- o spirochetă)	Penicilină G

Tabelul 15.2. Clasificarea antibioticelor

Grupul	Clasa	Grupa		Exemple de antibiotic din grupă	Observații
Grupul β-lactamine	Peniciline	Peniciline naturale		Penicilina G	Toate penicilinele au terminația D.C.I. în „cilină"
		Peniciline de semisinteză rezistente la β-lactamază (antistafilococice)		Oxacilină	
		Aminopeniciline (peniciline cu spectru larg)		Ampicilină	Prezentată și în asociații antimicrobiene
		Ureidopeniciline		Piperacilină (Pipril®)	
		Carboxipeniciline		Ticarcilină	Există și în asociație cu acid clavulanic)
		Asociații peniciline + inhibitori ai β-lactamazei		Amoxicilină + acid clavulanic (Amoxiplus®)	
	Carbapeneme			Ertapenem (Invanz®)	
	Monobactame			Aztreonam (Azactam®)	
	Cefalosporine	Generația I	Orale	Cefalexin (Ospexin®)	Există numeroase alte cefalosporine din aceste trei generații, fiecare dintre ele având o multitudine de sinonime comerciale
			Parenterale	Cefazolin (Kefzol®)	
		Generația a II-a	Orale	Cefaclor (Ceclor®)	
			Parenterale	Cefuroxim (Zinacef®)	
		Generația a III-a	Orale	Ceftibuten (Cedax®)	
			Parenterale	Ceftriaxon (Cefort®)	
		Generația a IV-a	Parenterale	Cefepim (Maxipime®)	
Clasele de antibiotice din grupul MLSK	Macrolide și azalide	Macrolide		Eritromicină	
		Azalide		Azitromicină (Sumamed®)	
	Lincosamide			Clindamicină	
	Sinergistine	Peptolide		Pristinamicină	
	Ketolide			Telitromicină	
Diferite alte clase de antibiotice	Aminoglicoside	Generația I		Streptomicină	Aproape toate aminoglicosidele au terminația D.C.I. în „micină"
		Generația a II-a		Gentamicină	
		Generația a III-a		Netilmicină (Netromicină®)	
	Polipeptide ciclice			Polimixină B	Folosită numai local
	Fenicoli			Cloramfenicol	
	Cicline			Tetraciclină	
	Glicopeptide			Vancomicină (Edicin®)	În prezent cel mai eficace pentru stafilococii rezistenți și pentru *Clostridium difficile*
	Chinolone			Ciprofloxacină (Ciprinol®)	
	Rifamicine			Rifampicină (Sinerdol®)	
	Benzimidazoli			Metronidazol	Bactericid și protozoocid
	Oxazolidinone			Linezolid (Zyvoxid®)	
	Nitrofurani			Furazolidon	Nitrofuranii cu utilizare digestivă NU se absorb în intestin
	Antibacteriene steroidice			Acid fusidic (Fucidin®)	Antistafilococic
	Sulfonamide	Neasociate		Sulfasalazină (salazopirină)	
		În asociații		Cotrimoxazol = trimetoprim + sulfametoxazol (Biseptol; Tagremin®)	

apă, în SF şi în alte soluţii apoase. După dizolvare în SF, administrarea se poate face i.m. saui.v. la interval de 4-6 ore. *Indicaţii*: infecţii streptococice (amigdalită acută, sinuzită, otită medie, pneumonie lombară, erizipel, scarlatină, endocardită subacută); boli infecţioase produse de bacili gram-pozitivi (difterie; antrax); infecţii cu bacterii anaerobe (tetanos, cangrenă gazoasă); infecţii cu spirochete (sifilis, leptospiroză). *Contraindicaţii*: alergie la peniciline; infecţii cu stafilococi rezistenţi (= *MRSA = methicillin resistant Staphylococcus aureus)*; infecţii cu bacil piocianic *(Pseudomonas aeruginosa). Reacţii adverse:* a se vedea mai jos.

~ **Benzatin benzilpenicilină (Moldamin®).** Flacoane cu pulbere suspendabilă; pentru dizolvare se foloseşte apă distilată. Este o penicilină „de depozit", având absorbţie foarte lentă. Administrare: strict i.m. o singură injecţie/zi, odată la 4-7 zile. *Indicaţii*: în tratamente de întreţinere cu penicilină (ca în reumatismul articular acut în perioada de latenţă), cu scop profilactic. Utilizată în sifilis. *Contraindicaţii*: alergie la peniciline; infecţii acute (acestea necesită obţinerea unei concentraţii serice înalte şi rapide a penicilinemiei); introducerea i.v. (*Atenţie,* moldaminul i.v. determină accidente anafilactice grave!). *Reacţii adverse*: a se vedea mai jos.

Farmacotoxicologie. Reacţii adverse ale tuturor penicilinelor injectabile: accidente alergice până la şoc anafilactic; noduli dureroşi la locurile de injecţie; în sifilis poate apărea reacţie Herxheimer (această reacţie se manifestă prin febră, cefalee, erupţii cutanate; ea apare din cauza distrugerii bruşte a unui mare număr de treponeme, cu eliberarea unei mari cantităţi de toxine).

~ **Fenoximetilpenicilină (Penicilină V; Ospen®).** Comprimate pentru administrare orală pe stomacul gol cu cel puţin o oră înaintea meselor sau 2 ore după mese, la interval de 4-6 ore. Este titrată în u.i., dar şi în mg (1 mg = 1 600 u.i.: 400 000 u.i. = 250 mg). NU este atât de alergizantă ca formele injectabile. *Indicaţii*: infecţii acute uşoare respiratorii şi din sfera ORL; profilaxia şi tratamentul de întreţinere în reumatismul articular acut. *Contraindicaţii*: infecţii severe (unde trebuie date forme injectabile i.v.); diaree, vărsături.

§ Profilaxia accidentelor alergice la peniciline (în atenţia asistenţilor medicali)

Bolnavul va fi interogat dacă a prezentat vreodată fenomene alergice (este un teren predispus?) şi dacă a mai făcut tratamente cu peniciline. În funcţie de aceste date, se poate face sau nu pasul următor.

Testarea sensibilităţii la peniciline se efectuează astfel [→ Fig. 19]:

I – Se dizolvă un flacon de penicilină G cristalină de 400 000 u.i. în 4 ml SF. Rezultă 100 000 u.i./ml.

II – Se scoate 1 ml din acest flacon şi se introduce într-un flacon gol steril (din care penicilina a fost folosită toată la tratament). Se adaugă alţi 9 ml SF. Rezultă 10 000 u.i./ml.
III – Se scoate 1 ml din al doilea flacon şi se introduce într-un al treilea flacon gol steril. Se adaugă alţi 9 ml SF. Rezultă 1 000 u.i./ml.
IV – Din acest al treilea flacon se trag într-o seringă sterilă mică 0,2-0,4 ml (= 200-400 u.i.) care se injectează intradermic.
V – Dacă timp de o oră nu apare vreo reacţie locală (eritem, papulă) sau generală (prurit, urticarie, edeme), se poate considera cu multă probabilitate că nu există alergie la penicilină. ***Atenţie totuşi,*** există şi rezultate fals-negative!

 # Peniciline de semisinteză rezistente la β-lactamază (peniciline antistafilococice):

~ **Oxacilina** se prezintă sub formă de capsule orale şi în flacoane cu pulbere dizolvabilă pentru i.m. şi i.v. Este *indicată* în special în infecţii stafilococice. Se administrează la interval de 4-6 ore. *Farmacotoxicologie:* poate declanşa reacţii alergice (uneori încrucişate cu alte peniciline).

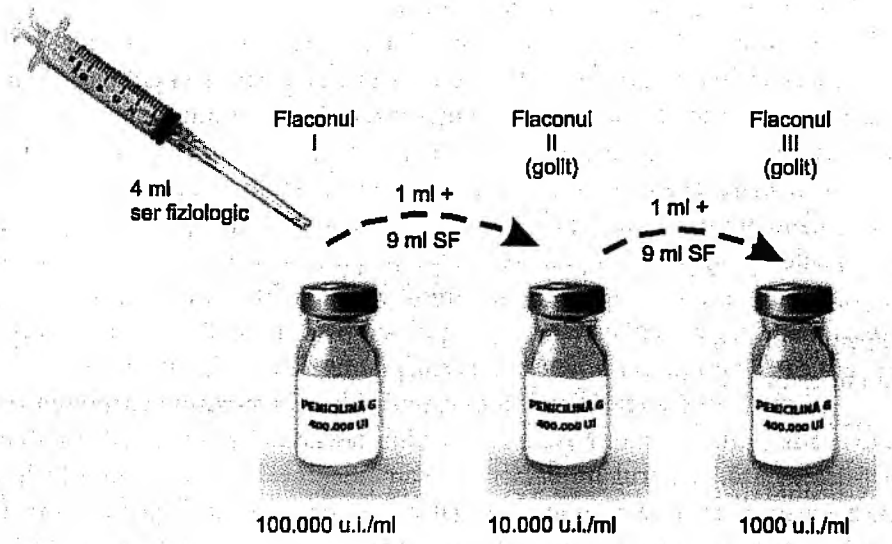

Fig. 19. Prepararea diluţiilor succesive de penicilină pentru testarea sensibilităţii (alergiei) la penicilină. În flaconul I se dizolvă 400 000 u.i. în 4 ml ser fiziologic, revenind astfel 100 000 u.i./ml. În flaconul II (golit complet în prealabil şi spălat cu SF steril) se introduce 1 ml din flaconul I şi se adaugă 9 ml SF, rezultând astfel 10 000 u.i./ml. În flaconul III (golit şi el complet în prealabil şi spălat cu SF steril) se introduc 1 ml din flaconul II + 9 ml SF, rezultând 1 000 u.i./ml.

NOTĂ: antibioticul denumit meticilină nu se mai foloseşte în terapia antistafilococică, serveşte numai pentru testarea sensibilităţii tulpinilor de stafilococi: există tulpini sensibile *(MSSA = methicillin sensible Staphylococcus aureus)* şi tulpini rezistente *(MRSA = methicillin resistant Staphylococcus aureus)*

 # Aminopeniciline (peniciline cu spectru larg):

~ **Ampicilina (Standacillin®)**, unul dintre cele mai utilizate antibiotice, se prezintă sub formă de capsule orale, pulbere pentru preparat suspensie orală şi flacoane cu pulbere dizolvabilă pentru administrare i.m. şi i.v. Se administrează la intervale de 6-8 ore, formele orale trebuind administrate pe stomacul gol. Forma injectabilă, odată dizolvată trebuie introdusă în decurs de maximum o oră, iar cantitatea rămasă în flacon NU se poate păstra pentru injecţia următoare, ci trebuie aruncată. Ampicilina are o sferă antibacteriană largă, fiind *indicată* în infecţii de căi respiratorii, pneumonii, otite, infecţii peritoneale şi de căi biliare, infecţii ale tractului urinar, unele meningite, septicemii cu germeni sensibili, febră tifoidă, tuse convulsivă, listerioză, unele infecţii chirurgicale. *Contraindicaţii*: infecţii stafilococice, cu bacil piocianic, cu bacterii anaerobe (toţi aceşti germeni bacterieni sunt rezistenţi la ampicilină); alergie la penicilină. *Reacţii adverse:* erupţii alergice cutanate.

~ **Ampiplus (Unasyn®)** este o combinaţie de ampicilină + sulbactam. Acesta este un inhibitor de β-lactamază, mărind astfel spectrul antibacterian al antibioticului, în special asupra unor enterobacteriacee. Administrare i.m. şi i.v., la intervale de câte 6-12 ore. *Indicaţiile* includ infecţii respiratorii, infecţii ORL, dentare, urinare, ginecologice, biliare, puerperale, osteoarticulare.

~ **Amoxicilina (Duomox®; Moxilen®; Ospamox®)** este livrată sub formă de capsule, comprimate şi pulbere pentru preparat suspensie orală. Ritmul de administrare este la 8 ore. Spre deosebire de ampicilină, are o rezistenţă mai mare faţă de prezenţa alimentelor, putând fi administrată mai aproape de mese. Are aceleaşi *indicaţii, contraindicaţii* şi *reacţii adverse* ca ampicilina.

~ **Amoxicilină + acid clavulanic (Amoksiklav®; Amoxiplus; Augmentin®; Clavumox®)** este o combinaţie în care acidul clavulanic are funcţia de inhibitor de β-lactamază. Spectrul antibacterian al amoxicilinei este astfel mult lărgit, în special asupra unor bacterii gram-negative. Se prezintă sub formă de comprimate, pulbere pentru preparat suspensie orală, flacoane cu pulbere dizolvabilă pentru i.m. şi i.v. Ritmul de administrare este la câte 8-12 ore.

 # Ureidopeniciline (acilaminopeniciline).

Din această grupă fac parte **azlocilina, mezlocilina** şi **piperacilina**. Ultima este cea mai frecvent folosită.

~ **Piperacilina (Pipril®)** are eficienţă în special asupra unor germeni gram-negativi (*Klebsiella, Enterobacter, Bacteroides fragilis).*

Tabelul 15.3. Clasa peniciline: posologie la adulți și unele caracteristici

Penicilina	Doze adulți	Ritm de administrare (intervale)	Rezistența la penicilinază
Peniciline naturale			
Penicilină G cristalină sodică sau potasică	Câte 200 000-4 000 000 u.i./doză i.m. sau i.v.	La 4-6 ore	Absentă (penicilina este inactivată de penicilinază)
Benzatin-penicilină (Moldamin®)	1,2-2,4 milioane u.i. i.m.	Doză unică/săptămână	Absentă (este inactivată de penicilinază)
Fenoximetilpenicilină (penicilina V)	Câte 400 000-800 000 u.i. (= 250-500 mg)/doză p.o.	La 6-8 ore	Absentă
Peniciline de semisinteză rezistente la beta-lactamază (antistafilococice)			
Oxacilină (Prostaphlyn®)	Câte 250 mg-2 g/doză i.m., i.v.	La 4-6 ore	Da (rezistă la penicilinază)
	Câte 500 mg-1 g/doză p.o.	La 6 ore	Da
Cloxacilină	Câte 250 mg – 1 g/doză p.o.	La 6 ore	Da
Nafcilină	Câte 250 mg-2 g/doză i.m., i.v.	La 4-6 ore	Da
	Câte 500 mg-1 g/doză p.o.	La 6 ore	
Aminopeniciline			
Ampicilină	Câte 500 mg-3 g/doză i.m. sau i.v. (max.14 g/zi)	La 4-6 ore	Absentă
Ampicilină + sulbactam (Sultamicilină; Ampiplus)	Câte 2,5-3 g/doză i.m., i.v.	La 6-8 ore	Absentă
Amoxicilină	Câte 250-500 mg/doză p.o., i.m., i.v.	La 8 ore	Absentă
Amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin®; Moksiklav®)	Câte 250-500 mg/doză p.o., i.m., i.v.	La 8 ore	Da (rezistă la penicilinază)
Acilaminopeniciline (ureidopeniciline)			
Azlocilină	200-350 mg/kgc/24 ore i.v.	Divizată în prize la 4-6 ore	Absentă (este inactivată de penicilinază)
Mezlocilină	Câte 3-4 g/doză i.m., i.v.	La 4-6 ore	Absentă
Piperacilină (Pipril®)	100-300 mg/kgc/24 ore i.m., i.v.	Divizată în prize la 4-6 ore	Absentă
Piperacilină + Tazobactam (Tazocin®)	Câte 3,375 g/doză i.v.	La 6 ore	Da (rezistă la penicilinază)
Carboxipeniciline			
Carbenicilină (Pyopen®)	De la 200 mg/kgc/24 ore până la 30-40 g/zi (în infecții sistemice grave) i.m., i.v.	La 4-6 ore	Absentă (este inactivată de penicilinază)
Ticarcilină	150-300 mg/kgc/24 ore i.m., i.v.	Divizată în prize la 3-6 ore	Absentă
Ticarcilină + clavulanat de potasiu (Timentin®)	Câte 3 g/doză i.v.	La 4-6 ore	Da (rezistă la penicilinază)

~ **Tazocin®** este asociaţia **piperacilină + tazobactam** (acesta acţionează ca inhibitor de β-lactamază). Cu spectrul antibacterian astfel consolidat, Tazocin este indicat în special în infecţii abdominale şi urinare, produse de *Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Haemophilus influenzae.* Datorită asocierii, are şi acţiune antistafilococică. Se prezintă în flacoane cu pulbere dizolvabilă pentru PEV.

 # Carboxipeniciline:

~ **Carbenicilina** are un spectru antibacterian asemănător în parte cu al ampicilinei, dar în plus este activă faţă de bacilul piocianic, bacilul proteus, şi enterobacter. Livrată în flacoane pentru i.m. poate determina *reacţii adverse* importante: anemie, leucopenie, trombocitopenie, tulburări neurologice.

~ **Ticarcilina** se prezintă ca **Timentin®**, care este o asociaţie **ticarcilină + acid clavulanic** (acesta având rolul de inhibitor al β-lactamazei bacteriene).

15.1.1.2. CLASA CARBAPENEME

Carbapenemele aparţin tot grupului β-lactamine şi cuprind:

~ **Ertapenem (Invanz®)** este activ atât faţă de unii germeni gram-pozitivi (enterococ, *Listeria*), cât şi faţă de germeni gram-negativi (*E. coli, Proteus, Haemophilus, Klebsiella, Moraxella*). Administrare i.m. sau în PEV. *Reacţii adverse:* prurit, erupţii cutanate, cefalee, ameţeli, somnolenţă.

~ **Imipenem** este o carbapenemă care se prezintă combinată cu **cilastatin** (acesta este inhibitor al unei enzime renale,- dihidropeptidaza renală – şi asigură astfel o concentraţie urinară crescută) în preparatul cu denumire comercială **Tienam®**. Indicaţii: infecţii în special cu germeni gram-negativi (*Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Haemophilus influenzae, Serratia marcescens, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa*) cu localizare pe tractul urinar sau în septicemii. Administrare în PEV.

~ **Meropenem (Meronem®)** are acelaşi spectru antibacterian şi aceleaşi *indicaţii* ca imipenem. Unele tulpini de bacil piocianic sunt sensibile la acest produs şi îl situează astfel printre antibioticele anti-Pseudomonas. Administrare i.v. sau în PEV.

15.1.1.3. CLASA CEFALOSPORINE

Sunt β-lactamine de semisinteză cu spectru larg şi acţiune bactericidă. Cuprind un număr foarte mare de produse, care se clasifică după generaţii şi după calea de administrare → Tabelul 15.4

Trebuie menţionat că există germeni patogeni rezistenţi la cefalosporine: enterococul; stafilococul auriu rezistent la meticilină *(MRSA)*; *Listeria monocytogenes; Clostridium difficile;* microorganismele infrabacteriene intracelulare (chlamidii, rickettsii, *Mycoplasma pneumoniae*).

Tabelul 15.4. Clasificarea cefalosporinelor şi unele indicaţii de farmacoterapie

Generaţia de cefalosporine	Calea de administrare	Subgrupe	D.C.I.	Denumiri comerciale	Unele indicaţii terapeutice
Generaţia I	Cefalosporine orale		Cefadroxil	Cefadroxil; Ceforan*	Infecţii acute ale căilor respiratorii superioare şi ORL; infecţii urinare joase necomplicate; antibioticoprofilaxie în chirurgie.
			Cefalexin	Cefalexin; Ospexin*	
	Cefalosporine parenterale		Cefalotin		Infecţii respiratorii, urinare; endocardită; peritonită; avort septic; septicemii.
			Cefamandol	Mandol*	Infecţii respiratorii, urinare, chirurgicale
			Cefazolin	Cefazolin; Lyzolin*	Infecţii cu streptococi şi stafilococi sensibili
Generaţia a II-a	Cefalosporine orale		Cefaclor	Ceclor*; Vercef*	IACRS; infecţii ORL; ITU; infecţii ginecologice, cutanate şi de părţi moi; antibioticoprofilaxie în chirurgie.
			Cefuroxim	Axycef*; Zinnat*	IACRS şi pneumopatii uşoare.
	Cefalosporine parenterale		Cefuroxim	Lifurox*; Zinacef*	Infecţii bronhopulmonare, ORL, ginecologice; infecţii ale pielii şi părţilor moi; ITU.
			Cefonicid	Monocid*	Infecţii respiratorii, urinare, osteoarticulare, ale pielii şi părţilor moi.
Generaţia a III-a	Cefalosporine orale		Cefixim	Eficef*	Infecţii respiratorii, ORL, infecţii ale căilor biliare, ITU.
			Ceftibuten	Cedax*	IACRS; infecţii ORL; ITU.
	Cefalosporine parenterale	De extremă stângă	Cefotaxim	Cefotaxim; Sefotak*	Endocardită; septicemii; unele meningite purulente. Infecţii cu *Haemophilus influenza* şi germeni gram-negativi.
			Ceftriaxon	Cefort*; Ceftriaxon	Infecţii respiratorii, intraabdominale, ginecologice, osteoarticulare; meningite purulente; endocardite; septicemii. Foarte activ faţă de enterobacteriacee.
		De centru	Cefoperazon	Cefozon*	Infecţii cu *Pseudomonas aeruginosa* (bacilul piocianic) şi *Serratia marcescens.*
			Ceftazidim	Ceftamil*; Fortum*	
		De extremă dreaptă	Moxalactam		Infecţii cu bacterii anaerobe inclusiv *Bacteroides fragilis.*
	Cefalosporine orale „noi"		Cefprozil	Cefzil*	Infecţii ale tractului respirator; ITU.
Generaţia a IV-a	Parenterale		Cefepim	Maxipime*	Infecţii severe intraabdominale; infecţii nosocomiale; pneumonii grave; infecţii bacteriene la bolnavi neutropenici; septicemii. Activ faţă de *Pseudomonas aeruginosa.*
			Cefpirom	Cefrom*	Activ pe germeni gram-negativi.

 # Cefalosporine de generația I orale

Cuprind următoarele produse (sunt notate cu denumirile comune internaționale = DCI): **cefadroxil; cefalexin; cefradin.**

Au în general o foarte bună absorbție digestivă și o eliminare renală în formă nemodificată, ceea ce le face eficiente și în tractul urinar. Sunt *indicate* în infecții ușoare sau de gravitate medie, precum și în antibioticoprofilaxia chirurgicală [→ Tabelul 15.4]. Sunt ineficiente în infecții severe și față de majoritatea enterobacteriaceelor. Au ritmul de administrare la câte 8 ore.

 # Cefalosporine de generația I parenterale

Includ (sunt notate cu DCI): **cefalotină; cefamandol; cefapirină; cefazolin.**

În administrarea i.v. sau prin PEV sunt mai active decât cele orale, deși au un spectru antibacterian asemănător. *Indicații*: la fel cu cefalosporinele din generația I orale, în plus în pneumopatii acute, endocardită, avort septic, septicemii. Ritmul de administrare este variabil, în funcție și de gravitatea afecțiunii, de la injectare la câte 4-6 ore, până la administrări la câte 8-12 ore (la injecții în scop profilactic).

 # Cefalosporine de generația a II-a orale

În această grupă se înscriu (notate cu DCI): **cefaclor, cefuroxim.**

Au o eficiență mai mare asupra bacteriilor gram-negative decât cele din generația I. *Indicații* asemănătoare. Absorbția orală este însă variabilă. Eliminarea renală se face sub formă nemodificată, deci rămân active asupra bacteriilor din căile urinare. Ritm de administrare la câte 8 ore.

 # Cefalosporine de generația a II-a parenterale

Dintre acestea fac parte (notate cu DCI): **cefamandol; cefonicid; cefotetan; cefotiam; cefoxitin; cefuroxim.**

Prezintă o sferă largă de utilizare în infecții cu numeroase localizări, incluzând și unii germeni anaerobi gram-negativi. Se pot administra i.m. și i.v., ritmul fiind la interval de câte 8 ore. Au reacții adverse mai reduse decât cefalosporinele de generația I.

 # Cefalosporine de generația a III-a orale

Sunt reprezentate prin **cefixim, ceftibuten, cefdinir, cefpodoxim proxetyl.**

Absorbția orală a lor este variabilă, în funcție de preparat. Eliminarea renală se face în formă activă, fiind deci eficiente în ITU. O bună legare de proteinele plasmatice determină o persistență a lor mai lungă în circulație, astfel încât ritmurile de administrare se situează la câte 12-24 ore.

 # Cefalosporine de generația a III-a parenterale de extremă stângă

În această subgrupă se situează **cefotaxim și ceftriaxon**

Caracteristica lor o constituie eficiența față de enterobacteriacee (toate bacteriile din această familie sunt gram-negative), precum și buna difuziune

în LCR şi în ţesuturi. Ceftriaxon are excreţia principală pe cale biliară. Pentru cefotaxim, ritmul de administrare este la câte 4-6 ore i.v. şi la câte 8 ore i.m.; pentru ceftriaxon la câte 12-24 ore i.m., i.v.

 # Cefalosporine de generaţia a III-a parenterale de centru

Cuprind **cefoperazon; cefpirom; cefsulodin; ceftazidim**

Sunt active pe bacilii gram-negativi (deci pe toate enterobacteriaceele), inclusiv pe *Pseudomonas aeruginosa* (fiind deci şi cefalosporine anti-Pseudomonas). Cefoperazon are excreţia principală prin bilă. Ritmul de administrare este în general la câte 8 ore i.m., i.v.

 # Cefalosporine de generaţia a III-a parenterale de extremă dreaptă

Dintre acestea menţionăm (cu DCI): **ceftizoxim** şi **moxalactam.**

Particularitatea lor o constituie eficienţa asupra unor germeni anaerobi, incluzând *Bacteroides fragilis,* dar sunt sensibile şi unele bacterii gram-negative aerobe Ritmul de administrare este la câte 8 ore i.m., i.v. sau în PEV.

 # Cefalosporine de generaţia a IV-a (parenterale)

Din această clasă fac parte **cefepim** şi **cefpirom.**

Au un spectru antibacterian foarte larg, putând fi comparat cu cel al cefalosporinelor parenterale de generaţia a III-a de extremă stângă combinat cu al celor de centru. Active deci pe numeroşi germeni gram-negativi, incluzând *Pseudomonas aeruginosa,* şi în plus, pe streptococii de diferite tipuri. Sunt mai rezistente în faţa β-lactamazelor. Ritmul de administrare este la câte 8-12 ore i.m., i.v.

15.1.2. GRUPUL DE ANTIBIOTICE MLSK (MACROLIDE-LINCOSAMIDE-SINERGISTINE-KETOLIDE)

15.1.2.1. CLASA MACROLIDE CU GRUPA AZALIDE.

Unele dintre acestea sunt bacteriostatice, altele bactericide

~ **Eritromicina,** bacteriostatic, are o largă utilizare, fiind înlocuitorul penicilinei la bolnavii alergici. Spectrul antibacterian include majoritatea tipurilor de streptococi şi, în plus, *Bordetella pertussis,* agentul etiologic al tusei convulsive, unele spirochete, rickettsii şi *Mycoplasma pneumoniae,* agentul pneumoniei interstiţiale primare. *Indicaţii*: amigdalite acute, sinuzite, otite, bronşite, pneumonii interstiţiale, reumatismul articular acut streptococic, tusea convulsivă, acneea vulgară. Administrare orală (comprimate, pulbere suspendabilă) la câte 6 ore. *Reacţii adv.:* greaţă, vărsături.

~ **Roxitromicina (Rulid®)** are o acţiune asemănătoare eritromicinei. Administrare orală.

Tabelul 15.5. Posologia şi ritmul de administrare a unor cefalosporine la adulţi

Grupa de cefalosporine	Denumirea cefalosporinei (D.C.I.)	Posologie adulţi	Ritm de administrare (intervale)	Observaţii
Cefalosporine de generaţia I orale	Cefadroxil	Câte 500 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	
	Cefalexin	Câte 0,5-1 g x 4/24 ore	La 6 ore per os	În insuficienţa renală, la intervale mai rare
Cefalosporine de generaţia I parenterale	Cefalotin	Câte 0,5-1 g x 4 (sau x 6)/24 ore	La 4-6 ore i.v. lent sau în PEV; i.m.	Doza maximă la adult = 12 g/24 ore
	Cefamandol	Câte 1 g x 3/24 ore	La 6-8 ore i.v. lent sau în PEV; i.m. cu lidocaină 0,5%	În insuficienţa renală doza se adaptează
	Cefazolin	Câte 1-2 g x 2 (sau x 3)/24 ore	La 8-12 ore i.v., i.m.	
Cefalosporine de generaţia a II-a orale	Cefaclor	Câte 250 mg x 3/24 ore	La 8 ore per os.	
	Cefuroxim	Câte 250-500 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	
Cefalosporine de generaţia a II-a parenterale	Cefuroxim	Câte 500 mg x 3/24 ore	La 8 ore i.v., PEV, i.m.	În insuficienţa renală la intervale mai rare
	Cefonicid	1 g o dată/24 ore sau câte 0,5-1 g x 2/24 ore	La 24 ore sau la 12 ore i.v. lent, PEV, i.m.	
Cefalosporine de generaţia a III-a orale	Cefixim	Câte 200 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	În insuficienţa renală doza se scade
	Ceftibuten	Doză unică 400 mg/zi	La 24 de ore per os	
Cefalosporine de generaţia a III-a parenterale	Cefotaxim	Câte 1-2 g x 3/24 ore	La 8 ore i.v., PEV, i.m.	
	Ceftriaxon	Doză unică 1-2 g/zi	La 24 ore i.v., PEV, i.m	
	Cefoperazon	Câte 1 g x 3/24 ore	La 8 ore i.v.	
	Ceftazidim	Câte 1 g x 3/24 ore	La 8 ore i.v.	În meningite adulţi: câte 2 g x 3/24 ore
Cefalosporine de generaţia a IV-a (parenterale)	Cefepim	Câte 0,5-2 g x 2/24 ore	La 12 ore i.v.	În insuficienţa renală doza se reduce
		Câte 0,5-1 g x 2/24 ore	La 12 ore i.m.	
	Cefpirom	Câte 1-2 g x 2/24 ore	La 12 ore i.v. lent	În insuficienţa renală doza se reduce

~ **Spiramicina (Rovamicina®)**, macrolid cu administrare orală, este activ – printre altele – pe protozoarul patogen *Toxoplasma gondii. Indicată* la femeile gravide cu teste pentru toxoplasmă pozitive, pentru a preveni apariţia toxoplasmozei congenitale la noul-născut.

~ **Josamicina (Willprafen®)**, bacteriostatic cu administrare orală, are un spectru antibacterian asemănător eritromicinei.

~ **Claritromicina (Klabax®; Klacid®)**, faţă de celelalte macrolide, are în plus efecte asupra lui *Mycobacterium avium, Legionella, Chlamydia* şi *Helicobacter pylori. Indicaţii:* infecţii cu germenii menţionaţi, toxoplasmoză, bronşită acută, pneumonii cu microorganisme infrabacteriene intracelulare, ulcer gastroduodenal (în această afecţiune se dă per os, asociată cu alte medicamente, în diferite scheme). Administrare per os şi i.v., la câte 12 ore.

~ **Azitromicina (Azitrox®; Sumamed®)** face parte din grupa azalide. Are avantajul administrării în cure scurte de 3-5 zile, per os sau i.v. *Indicaţii*: IACRS; uretrită; cervicită (a uterului).

15.1.2.2. CLASA LINCOMICINE

Sunt antibiotice eficiente pe unele tulpini de stafilococ şi pe *Toxoplasma.*

~ **Lincomicina (Lincocin®)**, antibiotic cu administrare per os, i.m. şi i.v. la câte 6-8 ore. *Indicaţii*: osteomielită stafilococică; peritonite; toxoplasmoză cerebrală. *Farmacotoxicologie:* produce diaree, vărsături şi favorizează apariţia colitei mucomembranoase determinate de *Clostridium difficile.*

~ **Clindamicina** se administrează per os, i.m. şi i.v. la câte 8-12 ore. *Indicaţii*: infecţii stafilococice; acnee vulgară şi acnee rozacee.

15.1.2.3. CLASA SINERGISTINE (STREPTOGRAMINE)

~ **Pristinamicina (Pyostacine®)** este activă pe unii coci şi bacili gram-pozitivi şi pe microorganisme infrabacteriene intracelulare. *Indicaţii*: infecţii respiratorii, infecţii ORL, cutanate, genitale şi osteoarticulare cu germenii menţionaţi. Administrare pe cale orală. *Reacţii adverse:* diaree hemoragică, erupţii cutanate, şoc anafilactic.

15.1.2.4. CLASA KETOLIDE

Sunt antibiotice de semisinteză derivate din macrolide.

~ **Telitromicina (Ketek®)**, din această clasă, este un derivat semisintetic de eritromicină, cu spectru antibacterian incluzând germeni gram-pozitivi aerobi, *Legionella* şi microorganisme infrabacteriene intracelulare. *Indicaţii*: infecţii respiratorii acute, infecţii ORL. Administrare: o singură dată în 24 ore. *Reacţii adverse:* diaree, greaţă, vărsături, dureri abdominale.

Tabelul 15.6. Posologia şi ritmul de administrare a macrolidelor, lincosamidelor, aminoglicozidelor, fenicolilor, ciclinelor şi chinolonelor la adulţi

Clasa de antibiotice	Denumirea antibioticului (D.C.I.)	Posologie adulţi	Ritm de administrare	Observaţii
Macrolide şi azalide	Eritromicină	Câte 0,250-0,500 g x 4/24 ore; sau câte 0,5-1 g x 2/24 ore	La 6 ore per os sau la 12 ore per os	Doza max. adulţi = 4 g/24 ore per os (numai în infecţii severe!)
	Azitromicină	Ziua I: câte 500 mg x 2/24 ore; Zilele II, III, IV şi V: o priză unică de 500 mg/24 ore	Ziua I: la 12 ore per os; zilele II, III, IV şi V: la 24 ore per os	În unele infecţii dozele pot fi modificate
	Claritromicină	Câte 250-500 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os sau i.v.	
	Roxitromicină	Câte 150 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	Se administrează înaintea meselor
Lincosamide	Clindamicină	Câte 200-400 mg x 3-4/24 ore	La 8 ore sau la 6 ore i.m., i.v.	
Aminoglicozide	Amikacină	15 mg/kgc/24 ore div. în 2-3 prize	La 12 ore sau la 8 ore i.m. sau în PEV	Doza max. adulţi = 1,5 g/24 ore
	Gentamicină	Câte 80 mg x 2-3/24 ore	La 12 ore sau la 8 ore i.m., i.v.	***Atenţie***, toate aminoglicozidele sunt ototoxice şi nefrotoxice!
	Netilmicină	4-6 mg/kgc/24 ore div. în 2-3 prize	La 12 ore sau la 8 ore i.m., i.v.	Există şi o schemă cu administrare în priză unică/24 ore
	Streptomicină	1 g/24 ore, priză unică	La 24 ore i.m.	În tuberculoză se fac 2-3 injecţii pe săptămână
Fenicoli	Cloramfenicol	Câte 500 mg x 4/24 ore	La 6 ore per os	
		50 mg/kgc/24 ore div. în 3-4 prize	La 8 ore sau la 6 ore i.v.	***Atenţie***, doza i.v. diferă de cea din administrarea orală
Cicline	Tetraciclină	Câte 250-500 mg x 4/24 ore	La 6 ore per os	
	Doxiciclină	Ziua I: 200 mg/24 ore în priză unică/; zilele următoare: 100 mg/zi în priză unică	La 24 de ore per os	
Chinolone	Ciprofloxacină	Câte 250-750 mg x2/24 ore	La 12 ore per os	
		Câte 200 mg x 2-3/24 ore	La 12 ore sau la 8 ore în PEV, în infecţii severe	***Atenţie***: doza i.v. diferă de cea din administrarea orală
	Levofloxacină	250-500 mg/24 ore în priză unică	La 24 ore per os sau în PEV	
	Norfloxacină	Câte 200-400 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	
	Ofloxacină	Câte 200-400 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os	
	Pefloxacină	Câte 400 mg x 2/24 ore	La 12 ore per os; la 24 ore i.v.	
	Acid nalidixic	În afecţiuni acute: câte 1 g x 4/24 ore	La 6 ore per os	
		Ca tratament de durată: câte 1 g x 2 (sau x 3)/24 ore	La 12 ore sau la 8 ore per os	

15.1.3. ALTE ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE (rezistente la β-lactamază)

15.1.3.1. CLASA AMINOGLICOZIDE

Sunt substanţe bactericide care acţionează inhibând sinteza proteinelor bacteriene prin fixare pe un anumit situs ribosomal. Se împart în trei generaţii:

 # Generaţia I cuprinde:

~ **Kanamicina**, activă pe unele bacterii gram-negative, dar care este din ce în ce mai puţin folosită din cauza toxicităţii ridicate asupra urechii interne şi asupra rinichiului.

~ **Streptomicina**, activă asupra bacilului Koch, face parte din schemele de tratament în tuberculoză (o singură injecţie la 24-72 ore). Este utilizată şi în pestă (ciumă) şi bruceloză. Administrare: numai i.m. Este oto- şi nefrotoxică.

~ **Neomicina** se foloseşte local în infecţii dermatologice: este conţinută în preparatul **Baneocin®** (unguent şi pulbere).

 # Generaţia a II-a include:

~ **Gentamicina**, antibiotic activ pe numeroşi germeni gram-negativi şi pe unele tulpini de stafilococ, are *indicaţii* în infecţii respiratorii, urinare, ginecologice, articulare, în endocardite şi septicemii. Ritm de administrare: la câte 8-12 ore, i.m., i.v. lent şi în PEV. *Farmacotoxicologie:* efecte nocive asupra organului auditiv şi vestibular (tulburări de echilibru) şi asupra rinichiului.

~ **Tobramicina** este în mod deosebit eficace în infecţiile cu *Pseudomonas aeruginosa* (bacilul piocianic), survenite la bolnavii cu fibroză chistică pulmonară. La aceşti pacienţi, fiind localizare pulmonară a infecţiei, tobramicina se foloseşte sub formă de nebulizări din soluţia pentru inhalare.

 # Generaţia a III-a cuprinde:

~ **Amikacina (Amikozit®; Pierami®)** cu spectrul antibacterian asemănător gentamicinei, având o notă în plus pentru eficienţa faţă de *Pseudomonas aeruginosa* şi unele tulpini de bacil Koch (= *Mycobacterium tuberculosis*). Ritm de administrare: la câte 8-12 ore i.m., i.v. şi în PEV.

~ **Netilmicina (Netromicina®)** are acţiune antibacteriană asemănătoare gentamicinei. *Indicaţii*: endocardite; infecţii severe stafilococice; infecţii urinare cu implicarea parenchimului renal; infecţii cu *Listeria monocytogenes.*

15.1.3.2. CLASA FENICOLI (AMFENICOLI)

Sunt bacteriostatice în dozele uzuale şi acţionează inhibând sinteza proteinelor bacteriene.

~ **Cloramfenicol**: activ pe enterobacteriacee. *Indicaţii*: în infecţii digestive, în special cu *Salmonella* (acestea produc febra tifoidă şi unele toxiinfecţii alimentare); infecţii cu *Haemophilus influenzae*. Administrare per os şi i.v. *Contraindicaţii:* la femei gravide şi la nou-născuţi. *Reacţii adverse:* leucopenie, trombocitopenie, anemie.

15.1.3.3. CLASA CICLINE (TETRACICLINE)

Au acţiune bacteriostatică asupra unui mare număr de germeni; inhibă sinteza proteinelor bacteriene.

~ **Tetraciclina.** *Indicaţii*: în infecţii produse de microorganisme infrabacteriene intracelulare (chlamidii, rickettsii, *Mycoplasma*) localizate la aparatul respirator şi organe genitale; exacerbări ale bronşitei cronice. *Contraindicaţii:* în sarcină şi la copiii sub 12 ani. Administrare: per os la interval de câte 6 ore. *Reacţii adverse:* greaţă, vărsături, diaree.

~ **Doxiciclina (Vibramycin®)**: aceleaşi *indicaţii, contraindicaţii* şi *reacţii adverse* ca tetraciclina. Administrare orală, în prima zi dându-se doză dublă faţă de zilele următoare; apoi medicamentul se ia o singură dată pe zi, jumătate din doza primei zile, întotdeauna la aceeaşi oră.

15.1.3.4. CLASA CHINOLONE

Sunt chimioterapice de sinteză cu efect bactericid (inhibitori ai girazei microbiene) şi spectru antibacterian larg: numeroase bacterii gram-pozitive şi gram-negative, microorganisme infrabacteriene intracelulare, *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch). *Indicaţii*: infecţii respiratorii, gastrointestinale (inclusiv febra tifoidă), hepato-biliare, urinare, genitale; endocardite; septicemii; otită cu *Pseudomonas aeruginosa*; tuberculoză cu bacili rezistenţi la tuberculostaticele uzuale. *Reacţii adverse:* reacţii alergice, tuburări digestive.

 # Fluorchinolone

~ **Ciprofloxacin (Ciprinol®; Ciprobay®; Euciprin®)**: administrare orală (comprimate) şi în sol. perfuzabilă i.v. Ritm de administrare: la câte 8-12 ore.

~ **Levofloxacin (Tavanic®)**: în administrare orală, o priză în 24 ore; în PEV la 12-24 ore.

~ **Moxifloxacin (Avelox®)**: activ – pe lângă ceilalţi germeni bacterieni – şi asupra bacilului Koch, şi anume pe tulpinile rezistente la medicaţia antituberculoasă uzuală. Administrare: în priză unică/24 ore, per os sau în PEV.

~ **Norfloxacin (Nolicin®)**: administrare orală, la câte 12 ore.

~ **Ofloxacin**: administrare orală la câte 12 ore.

~ **Pefloxacin (Abaktal®)**. *Indicaţii*: majoră în ITU. Administrare: per os la câte 12 ore; în PEV o dată în 24 ore.

 # Alte chinolone

~ **Acid nalidixic (Nalixid®)**: bacteriostatic cu efect optim în intestin şi în căile urinare. *Indicaţii*: ITU; dizenterie bacilară. *Contraindicaţii*: sarcină; sugari mici. Administrare orală, într-o priză unică în 24 ore. *Reacţii adverse:* alergii; tulburări digestive; leucopenie; trombocitopenie.

15.1.3.5. CLASA RIFAMICINE

Acestea acţionează prin inhibarea ARN-polimerazei bacteriene.

~ **Rifampicina (Sinerdol)** este în principal tuberculostatic, intrând în scheme de tratament al tuberculozei. Mai este folosit pentru profilaxia meningitei meningogocice. Administrare orală. *Reacţii adverse:* tulburări digestive; leucopenie, trombocitopenie; sindrom gripal după mai multe luni de tratament. Colorează în roşu urina, sputa şi chiar lacrimile.

~ **Rifabutin (Mycobutin®)** este un alt tuberculostatic din aceeaşi clasă. Administrare orală.

~ **Rifaximin (Normix®)** este practic neresorbabil în tubul digestiv. *Indicaţii*: gastroenterite şi enterocolite acute bacteriene. Administrare orală.

15.1.3.6. CLASA GLICOPEPTIDE

Sunt bactericide şi acţionează în mod lent, inhibând sinteza peretelui bacterian prin blocarea unor enzime. *Indicaţii:* în special în infecţii severe cu germeni rezistenţi la alte antibiotice.

~ **Vancomicina (Edicin®)** este foarte activă pe stafilococii rezistenţi (este în prezent antistafilococicul „nr.1" cu administrare în PEV la 6-12 ore) şi pe *Clostridium difficile* (agent al colitei muco-membranoase). Pentru acesta din urmă se administrează oral. Are efecte oto- şi nefrotoxice.

~ **Teicoplanina (Targocid®)** este *indicat* în infecţii severe cu bacterii gram-pozitive. Administrare i.m. şi i.v. la câte 12 ore.

15.1.3.7. CLASA POLIMIXINE (POLIPEPTIDE CICLICE)

Acţionează prin distrugerea membranei externe bacteriene. În prezent a rămas în circulaţie un singur reprezentant al acestei clase.

~ **Colistin** (colimicină, polimixină E) are spectru antibacterian asupra germenilor gram-negativi (numeroase enterobacteriacee şi *Pseudomonas aeruginosa*). Forma orală NU se absoarbe din tubul digestiv. *Indicaţii*: gastroenterite acute; ITU. Administrare per os, i.m. şi i.v.

15.1.3.8. CLASA OXAZOLIDINONE

Sunt bacteriostatice care acţionează inhibând sinteza proteinelor bacteriene într-o etapă precoce.

~ **Linelozid (Zyvoxid®)** este activ pe bacterii aerobe gram-pozitive. *Indicații*: pneumonii severe nosocomiale cu stafilococi și pneumococi rezistenți; infecții cu enterococi; infecții severe ale părților moi. Administrare *per os* sau în PEV la câte 12 ore (se livrează în pungi cu soluție gata preparată). *Reacții adverse:* cefalee; tulburări digestive.

Tabelul 15.7. Posologia și ritmul de administrare a rifamicinelor, glicopeptidelor, polimixinelor, oxazolidinonelor și a unor sulfonamide la adulți

Clasa de antibiotice	Denumirea antibioticului (D.C.I.)	Indicația	Posologie adulți	Ritm de administrare (interval)
Rifamicine	Rifampicină	În diferite infecții acute grave cu germeni sensibili (stafilococ etc.)	20-30 mg/kgc/24 ore div. în 2 prize	La 12 ore per os
		În TBC dacă urmează cura zilnică	10 mg/kgc/zi în priză unică	La 24 de ore per os înainte de masă
		În TBC dacă urmează cura 2/7 (tratament bisăptămânal)	750-900 mg/zi în priză unică	La 3 zile per os
	Rifabutin	În tuberculoză	150-600 mg/zi	Per os
Glicopeptide	Vancomicină	În infecții sistemice cu coci gram-pozitivi	Câte 500 mg x 4/24 ore; sau câte 1 g x 2/24 ore	La 6 ore în PEV cu durata de 60 minute; sau la 12 ore în PEV
		În colita pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*	Câte 125-500 mg x 4/zi	La 6 ore per os, fiecare priză diluată în 30 ml apă.
	Teicoplanină	Infecții cu coci gram-pozitivi	Inițial câte 400 mg x 2/24 ore; apoi priză unică de 400 mg/24 ore	Inițial la 12 ore i.v., i.m.; apoi la 24 ore i.v., i.m.
Polimixine	Colistin	Infecții sistemice cu germeni gram-negativi, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa*	50 000 u.i./kgc/24 ore div. în 2-3 prize	La 12 ore (sau la 8 ore) i.m. sau în PEV
Oxazolidinone	Linezolid	Infecții sistemice cu germeni gram-pozitivi	Câte 600 mg x 2/24 ore	La 12 ore în PEV
Sulfonamide (în asociație)	Cotrimoxazol (Tagremin®, - comprimate conținând 80 mg trimetoprim + 400 mg sulfametoxazol)	Infecții gastrointestinale, infecții urinare, sinuzite	Câte 2-3 comprimate x 2/24 ore	La 12 ore per os

15.1.3.9. COMBINAŢII ALE SULFONAMIDELOR

Acestea acţionează inhibând sinteza acidului folic din bacterii.

~ **Cotrimoxazol (Biseptol®; Septrin®; Sumetrolim®; Tagremin®)** este o asociaţie de trimetoprim (1/6 din amestec) cu sulfametoxazol (5/6 din amestec), cu efect bactericid în special pe germeni gram-negativi, cu precădere asupra enterobacteriaceelor. *Indicaţii*: infecţii intestinale (inclusiv febra tifoidă, dizenteria bacilară şi holera); ITU; sinuzite; toxoplasmoză; pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Administrare orală la câte 12 ore şi în PEV, o perfuzie la 12-24 ore. *Reacţii adverse:* tulburări digestive; leucopenie.

15.1.3.10. BENZIMIDAZOLI

Sunt substanţe bactericide şi realizează în anaerobioză derivaţi care interacţionează cu ADN-ul bacterian. Unele au şi acţiune asupra unor protozoare patogene şi a unor viermi intestinali.

~ **Metronidazol** în forma orală **(Flagyl®)** este *indicat* în giardiază, trichomoniază vaginală, colită pseudomembranoasă, ulcer gastric cu *Helicobacter pylori*, amoebiază intestinală sau hepatică. În forma i.v. (în PEV) are *indicaţii* în infecţiile cu germeni anaerobi, inclusiv tetanos şi gangrenă gazoasă şi pentru profilaxia infecţiilor cu anaerobi în intervenţiile chirurgicale pe tubul digestiv şi pe prostată.

~ **Tinidazol (Fasigyn®)** se administrează oral în trichomoniaza vaginală şi în amoebiază.

~ **Albendazol (Duador®; Zentel®)** este în prezent cel mai utilizat antihelmintic. *Indicaţii*: ascaridioză; oxiuroză; ankilostomiază; hidatidoză (chisturi hidatice); toxocaroză; trichineloză. Administrare orală.

~ **Mebendazol (Vermox®)**. Antihelmintic *indicat* în ascaridioză; ankilostomiază; oxiuroză; toxocaroză. Administrare orală.

15.1.3.11. ANTIBACTERIENE STEROIDICE

Acţionează prin blocarea sintezei de proteine bacteriene la nivelul ARN de transfer.

~ **Acidul fusidic (Fucidin®)** este activ pe *Staphylococcus aureus* şi *Staphylococcus epidermidis*, fiind indicat în infecţii cu aceşti germeni în endocard, ţesuturi moi, oase, articulaţii. Administrare orală.

15.1.3.12. DERIVAŢI DE NITROFURAN

Necesită iniţial activarea grupului nitro ataşat inelului furan, apoi acţionează alterând sinteza proteinelor şi acizilor nucleici din bacterii şi inhibând activitatea enzimelor participante în metabolismul glucidic.

~ **Furazolidon şi Nifuroxazid (Ercefuryl®)** sunt neresorbabile în tractul digestiv. *Indicaţii*: gastroenterite şi enterocolite acute cu enterobacteriacee. Administrare orală. *Reacţii adverse:* greaţă, vărsături.

~ **Nitrofurantoin** este activ pe *Escherichia coli* şi pe coci piogeni. *Indicaţii*: infecţii urinare. Administrare orală. *Reacţii adverse:* greaţă, vărsături; fenomene de polinevrită.

15.2. TUBERCULOSTATICE [J 04 A]

Denumirea este improprie, deoarece majoritatea sunt bactericide. Corect este „antituberculoase".

 # Antituberculoase majore (de primă alegere)

~ **Izoniazida** are acţiune bactericidă pe *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch). Deoarece se poate instala rezistenţa, se administrează în asociere cu alte antituberculoase (diferite scheme terapeutice). Este utilizată singură numai în scop profilactic. Administrare orală (are o bună absorbţie intestinală), în afara meselor. *Reacţii adverse:* efecte hepatotoxice şi neurotoxice; greaţă, vărsături; mialgii, artralgii.

~ **Rifampicina (Sinerdol)** → 15.1.3.5. CLASA RIFAMICINE

~ **Etambutol** este bacteriostatic şi – pentru a se evita apariţia rezistenţei – se utilizează în asociere cu alte antituberculoase. Administrare orală. *Reacţii adverse:* greaţă, vărsături, dureri abdominale.

~ **Pirazinamida** este bactericid. Administrare orală. *Reacţii adverse:* vărsături; efecte hepatotoxice.

 # Antituberculoase de rezervă (de a doua alegere)

~ **Streptomicina** → 15.1.3.1. CLASA AMINOGLICOZIDE

~ **Cicloserina** este tuberculostatic de rezervă. Administrare orală, în asociere cu alte antituberculoase. *Reacţii adverse:* cefalee, ameţeli, somnolenţă.

~ **Fluorochinolonele (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)** sunt *indicate* în TBC cu tulpini rezistente la antituberculoase majore şi în loc de izoniazidă la bolnavii cu suferinţă hepatică [→15.1.3.4. CLASA CHINOLONE].

15.3. ANTIFUNGICE (ANTIMICOTICE)

Sunt substanţe utilizate împotriva fungilor (ciuperci) microscopici patogeni. În ultimii ani, patologia produsă de aceste microorganisme a luat o mare extindere (incidenţă şi prevalenţă crescute) datorită înmulţirii cauzelor care determină scăderea imunităţii organismului: infecţia HIV-SIDA; cancere cu diferite localizări; leucemii; cure lungi de corticoterapie; utilizarea chimioterapiei citostatice; şedinţe repetate de terapie de iradiere cu izotopi radioactivi; transplante de organe etc. În toate aceste cazuri este vorba de persoane imunodepri-

mate (cu rezistența antiinfecțioasă și mecanismele de apărare mult diminuate), unde este favorizată invazia și agresiunea fungilor asupra organismului uman.

Dintre **fungii patogeni** fac parte:

- **levuri**: genurile *Blastomyces, Criptococcus, Histoplasma, Sporothryx;*
- **mucegaiuri** sau **micelii**: genul *Aspergillus (A. fumigatus, A. flavus, A. niger)*; dermatofite (genurile *Microsporum, Epidermophyton, Trichophyton)*; genul *Nocardia*; *Malassezia furfur*;
- **fungi dimorfi**, sub formă de hife sau pseudohife: genul *Candida (C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. rugosa)*, care este cel mai răspândit în patologia fungică;
- *Pneumocystis carinii*, considerat în ultimii ani ca având apartenență la fungi și nu la protozoare, cum era încadrat anterior.

15.3.1. ANTIFUNGICE DE UZ SISTEMIC [J 02]

Sunt folosite în infestațiile importante cu fungi patogeni, care afectează și organe interne putând ajunge până la septicemie micotică. Sunt *contraindicate* în sarcină și la femei care alăptează.

 # Derivați de imidazol

~ **Ketoconazol (Nizoral®)**. Are un spectru larg, fiind utilizat în infestații fungice sistemice, viscerale și cutaneo-mucoase. Administrare orală, în priză unică/24 ore, în cursul unei mese.

 # Derivați de triazol

~ **Fluconazol (Diflucan®; Flucoric®; Mycomax®)** este activ în special pe *Candida* și pe *Criptococcus neoformans* (agent etiologic al meningitei fungice), dar *indicațiile* de utilizare sunt mai largi, în special la bolnavii imunodeprimați. *Prezentare farmacografică*: sub formă de capsule, sirop și soluție perfuzabilă i.v., oferind deci căi de administrare variate.

~ **Itraconazol (Sporilin®; Sporanox®)** este *indicat* în candidoze bucale, vulvo-vaginale, unele micoze cutanate, aspergiloză, blastomicoză, histoplasmoză. Administrare orală.

~ **Voriconazol (V-Fend®)** are forme pentru administrare orală și forme pentru PEV. *Indicații*: aspergiloză și candidoză invazivă. *Reacții adverse* numeroase: febră; cefalee; dureri abdominale, greață, vărsături, diaree; anemie, leucopenie, trombocitopenie.

~ **Posaconazol (Noxafil®)** – suspensie orală. Spectru antifungic foarte larg, incluzând specii de ciuperci patogene din genurile *Aspergillus, Candida, Coccidioides, Criptococcus, Zygomycetes. Indicații:* profilaxia infestațiilor fungice invazive la persoane supuse chimioterapiei citostatice și la primitorii de transplant aflați sub terapie imunosupresivă; candidoză orofaringiană; asper-

gloză invazivă; coccidioidomicoză. NU necesită ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală. Metabolizarea în organism sub acţiunea citocromilor este minimă.

 # Derivaţi lipopeptidici semisintetici

~ **Caspofungin (Cancidas®)** este activ pe *Aspergillus* şi *Candida.* Administrare în PEV. *Reacţii adverse:* greaţă, vărsături; anemie; tromboflebită.

15.3.2. ANTIFUNGICE DE UZ DERMATOLOGIC [D 01]

În dermatologie se folosesc şi antifungice de uz sistemic pentru unele micoze cutanate (dermatomicoze) şi antifungice de uz topic local. Pentru antifungicele de uz local a se vedea cap. 10 – MEDICAŢIA DERMATOLOGICĂ → Tabelele 10.1 şi 10.2.

15.3.3. ANTIFUNGICE DE UZ LOCAL GINECOLOGIC [G 01 A]

A se vedea cap. 12 – MEDICAŢIA APARATULUI GENITAL FEMININ. .

15.4. ANTIVIROTICE DE UZ SISTEMIC [J 05]

15.4.1. ANTIVIROTICE ACTIVE PE VIRUSURILE GRIPALE

Neuraminidaza este o enzimă de suprafaţă a virusului gripal, cu rol important în patogenitatea acestuia. Antiviroticele inhibitoare de neuraminidază sunt, deci, *indicate* în gripă, atenuând fenomenele produse de *Myxovirus influenzae* (virusul gripal). Se includ aici:

~ **Zanamivir (Relenza®)**, care se administrează prin inhalaţii. Din acest motiv, este *contraindicat* la bolnavii cu afecţiuni respiratorii cronice şi la astmatici.

~ **Oseltamivir (Tamiflu®)**, cu administrare *per os.* Are şi indicaţie profilactică la contactul cu persoane gripate. Poate produce tulburări digestive.

Alte antivirotice indicate în gripă:

~ **Osciloccoccinum®** este un preparat homeopatic, *indicat* în gripă şi viroze respiratorii (profilactic şi curativ). Administrare orală.

~ **Paragrippe®** este tot preparat homeopatic, cu administrare orală şi are aceleaşi *indicaţii.*

15.4.2. ANTIVIROTICE ACTIVE PE HERPESVIRUSURI ŞI VIRUSURI ÎNRUDITE

~ **Aciclovir (Euvirox®, Zovirax®).** Este disponibil în diferite forme de administrare: comprimate, suspensie de uz intern, liofilizat pentru soluţie perfuzabilă i.v., flacoane pentru i.v., unguent pentru piele, unguent oftalmic. *Indicat* în zona zoster, varicelă la persoane imunodeprimate; în infecţii locale (inclusiv

genitale) cu virus herpes simplex; în encefalita herpetică, zosteriană și cea varicelosă. Ca *reacții adverse*: tulburări digestive, cefalee.

~ **Ganciclovir (Cymevene®)** este activ față de virusul citomegalic (= CMV) și virusul Epstein-Barr (= EBV, agentul etiologic al mononucleozei infecțioase). Administrare *per os* și i.v. Poate produce anemie, leucopenie sau trombocitopenie.

~ **Valganciclovir (Valcyte®)**. Administrare orală. *Indicații*: retinita cu CMV; profilaxia infecției cu CMV la bolnavii cu transplant de organ.

~ **Famciclovir (Famvir®)**. Administrare orală. *Indicat* în infecții herpetice și zona zoster.

~ **Inosin pranobex (Isoprinosine®)**. Este *indicat* în infecții cu EBV și în panencefalita sclerozantă subacută (PESS) produsă de virusul rujeolic. Administrare *per os*.

~ **Valaciclovir (Valtrex®)**. Administrare orală. *Indicații*: infecții herpetice, zona zoster, profilaxia infecției cu CMV la persoane care au suferit un transplant de organ.

15.4.3. ANTIVIROTICE ACTIVE PE VIRUSURILE HEPATITICE

~ **Entecavir (Baraclude®)** este activ pe virusul hepatitic B. Administrare orală.

~ **Lamivudin (Epivir®; Zeffix®)** este și antiretroviral, deci va fi regăsit și în tratamentul infecției HIV. Administrare *per os*. *Indicații*: hepatita cronică cu virus hepatitic tip B (în asociere cu interferon); SIDA..

~ **Ribavirină (Copegus®)**. Administrare orală. *Indicații*: hepatita cronică cu virus tip C (în asociere cu interferon). *Farmacotoxicologie:* poate determina cefalee, amețeli, parestezii, mialgii, tulburări digestive.

~ **Telbivudin (Sebivo®)** este activ pe virusul hepatitic B. Administrare *per os*. *Reacții adverse:* cefalee, amețeli, tulburări digestive.

15.4.4. MEDICAȚIA ANTIRETROVIRALĂ

Agenții terapeutici din această grupă sunt utilizați în tratamentul **infecției cu HIV** *(human immuno-deficiency virus)*, produsă de cele două retrovirusuri: HIV-1 (predominant în Europa și America) și HIV-2 (predominant în Africa). În forma ei manifestă, această infecție este **SIDA** *(syndrome immunodéficitaire acquis)*, atât de răspândită și de gravă. Factorul principal de patogenitate al virusului HIV este **reverstranscriptaza**, o enzimă care catalizează transcripția ARN viral în ADN. Acesta este apoi încorporat în genomul celulei gazdă (invadată de virus). Fenomenul astfel produs este inversul mecanismului normal de replicare a informației genetice, deoarece acum ARN ajunge să fie modelul-șablon pentru copiile ADN (și nu invers, cum este fiziologic). Medicația antiretrovirală se

Tabelul 15.8. Medicamente antiretrovirale

Grupa	Medicamente (D.C.I.)	Denumiri comerciale și forme de prezentare	Reacții adverse principale	Observații
Inhibitori nucleozidici (analogi nucleozidici) ai reverstranscriptazei (RTI)	Abacavir	Ziagen® (comprimate filmate, soluție orală)	Febră; cefalee; mialgii; tulburări digestive	Utilizat în terapie combinată
	Didanosină (ddI)	Videx® (comprimate, capsule gastrorezistente)	Tulburări neurologice; neuropatie	Utilizat în terapie combinată
	Lamivudină (3 TC)	Epivir®; Zeffix® (comprimate, soluție orală)	Tulburări digestive, pancreatită	Activ și pe virusul hepatitic tip B
	Stavudină (d4T)	Zerit® (capsule)	Neuropatie periferică	Utilizat în terapie combinată
	Zalcitabină (ddC)	Hivid® (comprimate filmate)	Febră; stomatită; pancreatită	
	Zidovudină (AZT)	Retrovir® (capsule, soluție orală)	Febră; anemie, leucopenie; tulburări digestive și hepatice	Din cauza toxicității se recomandă monitorizarea nivelului plasmatic
	Combinații de inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei	Combivir® = lamivudină + zidovudină (comprimate filmate)		
		Kivexa® = abacavir + lamivudină (comprimate filmate)		
		Trizivir® = abacavir + lamivudină + zidovudină (comprimate filmate)		
Inhibitori nenucleozidici ai reverstranscriptazei (NNRTI)	Atevirdine			
	Delavirdine			
	Nevirapine	Viramune® (compr., suspensie orală)	Erupții cutanate; febră; cefalee; somnolență	Utilizat în terapie combinată
	Loviride (α-APA)			
Inhibitori de protează virală	Amprenavir	Agenerase® (capsule, soluție orală)		
	Fosamprenavir	Telzir® (comprimate, suspensie orală)		În organism este transformat în amprenavir
	Indinavir (MK 639)	Crixivan® (capsule)	Insuficiență renală	
	Nelfinavir	Viracept® (comprimate, pulbere pentru soluție uz intern)	Diaree	
	Saquinavir (Ro 31-8959)	Invirase® (capsule, comprimate filmate)	Erupții cutanate; cefalee; ataxie; anemie	Prudență la hepatici, diabetici, vârstnici
	Ritonavir (ABT 538)	Norvir® (capsule, soluție de uz intern)	Erupții cutanate; febră; tulburări digestive	NU se asociază cu benzodiazepine
Inhibitori de fuziune	Enfurvirtidum	Fuzeon® (pulbere pentru soluție injectabilă)		Se leagă specific de proteina virală gp 41
	Maravirocum	Celsentri® (comprimate filmate)		Antagonist al proteinei virale de suprafață CCR5

administrează pe cale orală, timp îndelungat (ani de zile), în diferite asociații (terapie combinată) și prezintă numeroase reacții adverse posibile. Ea cuprinde mai multe grupe de medicamente, în funcție de modul de acțiune și anume:

~ **inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei** *(NRTI = nucleoside reverse-transcriptase inhibitors)*, ca structură fiind analogi nucleozidici. Se livrează și sub formă de combinații;

~ **inhibitori nenucleozidici ai reverstranscriptazei** *(NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors)*;

~ **inhibitori ai proteazei virale;**

~ **inhibitori de fuziune,** care împiedică pătrunderea virusului HIV în celulele organismului.

Denumirile comerciale și caracteristicile tuturor acestor medicamente → Tabelul 15.8.

GHID DE PREGĂTIRE, PĂSTRARE ȘI ADMINISTRARE A UNOR PRODUSE ANTIINFECȚIOASE INJECTABILE *(în atenția asistenților medicali)*

La reconstituirea soluțiilor (din pulberea liofilizată a produsului), după introducerea solventului, flaconul trebuie agitat pentru a se realiza dizolvarea completă a pulberii. Câteodată se produce spumă la suprafața soluției, datorită degajării unor bule mici de dioxid de carbon. În acest caz, se introduce un ac steril prin dopul de cauciuc al flaconului ca – prin pătrunderea aerului – să se favorizeze dispariția spumei. De-abia după dispariția spumei se poate aspira în seringă. Toate soluțiile injectabile de produse antiinfecțioase trebuie preparate chiar înaintea administrării, deoarece la unele dintre ele substanța activă, odată dizolvată, are o stabilitate (o valabilitate) foarte scurtă. Prin temperatura camerei se înțelege între 15°-25°C; prin temperatura de la frigider se înțelege între 4°–8°C; la congelator temperatura se situează între – 20°C și – 10°C. După expirarea termenului de stabilitate, restul de soluție rămasă se aruncă.

Soluțiile păstrate la frigider vor fi încălzite la temperatura corpului chiar înainte de injectare. Soluțiile păstrate la congelator vor fi decongelate și apoi încălzite la temperatura corporală. Este interzisă recongelarea lor. Injectarea i.m. a unor soluții prea reci riscă să provoace necroză locală; injectarea i.v. rapidă a unor soluții prea reci poate să provoace o fibrilație ventriculară fatală.

Atenție: în general, este exclusă păstrarea în congelator, cu excepția produselor unde este specificată în mod expres această modalitate de conservare! Consultarea prospectului care însoțește fiecare medicament este obligatorie, deoarece în procesul de fabricație – deci și în instrucțiuni – pot surveni schimbări de la un an la altul.

Administrarea i.m. (acolo unde este permisă) se face în regiunea fesieră sau în musculatura din treimea medie a coapsei, zona laterală, profund i.m. La unele produse, injecţia fiind dureroasă, se recomandă adaosul sau chiar dizolvarea în soluţie de xilină (= lidocaină) 0,5-1%. Dacă este o cantitate prea mare de antibiotic de injectat, se împarte şi se injectează câte o jumătate în două regiuni musculare diferite. Administrarea i.v. (acolo unde este indicată) dacă se recomandă în bolus, adică dintr-odată toată cantitatea printr-o simplă injectare, se face la majoritatea produselor în ritm lent, deci într-un interval de 3-5 minute. Administrarea în tubul de perfuzie (dacă este una deja montată) se face în manşonul special destinat al tubului, dar numai dacă prin tubulatură trece o soluţie compatibilă. Administrarea în PEV se face prin diluarea soluţiei-mame din flaconul original NUMAI cu o soluţie compatibilă. Antibioticele nu se amestecă în seringă sau în flaconul de perfuzie cu alte substanţe. Este *strict interzisă* introducerea i.v. a unui produs care a fost dizolvat în lidocaină (= xilină) sau la care s-a adăugat o soluţie de lidocaină (= xilină).

Niciun medicament nu va fi administrat dacă a depăşit termenul de expirare înscris pe ambalaj.

Tabelul 15.9. Dizolvarea, diluarea, administrarea şi stabilitatea (valabilitatea) unor soluţii injectabile de antibiotice, antivirotice şi antifungice

Denumirea antibioticului	Pentru administrare i.m.	Pentru administrare i.v. în bolus	Pentru administrare în PEV	Perioada de stabilitate (valabilitatea de administrare) a soluţiilor reconstituite
Acyclovir (= Zovirax®) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	NU	NU	Reconstituire în câte 10 ml SF pentru fiecare 500 mg acyclovir. Apoi se diluează în 50-150 ml SF sau SG (să rezulte 7 mg acylovir/ml). Durata perfuziei = o oră.	La temperatura camerei: soluţia reconstituită este stabilă 12 ore; soluţia diluată, preparată pentru PEV = 24 ore.
Amfotericină B	→Fungizone®			
Amikozit® (= amikacină) *[fiole cu soluţie injectabilă]*	Conţinutul fiolelor fiind lichid, se injectează i.m. fără a se dilua.	Administrare i.v. foarte lent.	Diluare în SF, SG 5% şi în soluţia Ringer-lactat. Durata perfuziei: la copii mari şi adulţi = 30-60 minute; la sugari = 1-2 ore.	La temperatura camerei, stabilitatea tuturor soluţiilor este de 24 ore.

Continuare tabelul 15.9.

Amoksiklav® (= amoxicilină + acid clavulanic) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*		Reconstituire în apă distilată, câte 10 ml pentru fiecare 600 mg substanţă. Administrarea în bolus i.v. lent (3-4 minute)	Soluţiile pentru PEV se diluează în SF, câte 50 ml pentru fiecare 600 mg substanţă. Durata PEV = 30-40 minute	La temperatura camerei, soluţia reconstituită are stabilitate timp de 4 ore.
Amoxiplus® (= amoxicilină + acid clavulanic) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	NU	În bolus i.v. lent	Diluare în SF sau soluţie Ringer, câte 50 ml pentru fiecare 600 mg substanţă	Administrare imediat după reconstituire; soluţia are aspect limpede şi coloraţie galben-pai
Ampicilină *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Reconstituire în 2 ml apă distilată injectabilă. Administrare i.m. imediat sau în maximum o oră de la dizolvare	Dizolvare în 10-20 ml apă distilată injectabilă sau SF. Administrare i.v. lent imediat sau în maximum o oră de la dizolvare.	Se poate administra şi în PEV. De evitat asocierea cu alte substanţe în flaconul de perfuzie.	Stabilitatea soluţiilor scade pe măsură ce concentraţia în ampicilină creşte.
Ampiplus® (= **ampicilină + sulbactam)** *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Se reconstituie în apă distilată injectabilă, se agită energic şi se aşteaptă până la dispariţia spumei pentru a vizualiza dizolvarea completă a pulberii. Se injectează i.m. în decurs de maximum o oră de la reconstituire. Împotriva durerii la injecţie se poate asocia cu lidocaină sol. 0,5%.	În bolus i.v., în decurs de 3 minute	Diluare în SF sau SG 5%	Soluţia reconstituită are stabilitate: La temperatura camerei: în SF = 8 ore; în SG 5% = 2 ore. La frigider: în SF = 48 ore; în SG 5% = 4 ore.
Aristin-C®(= ciprofloxacin) *[flacoane cu sol. injectabilă]*	NU	NU	Flacoanele de 50 ml (conţinând 100 mg) şi de 100 ml (conţinând 200 mg) se perfuzează direct, fără a se dilua. Fiola de 10 ml (= 100 mg) se diluează în cel puţin 50 ml SF, SG 5% sau 10%, sol. Ringer ori sol. fructoză 10%. Durata perfuziei = 30-60 minute.	Soluţiile preparate trebuie utilizate în decurs de 24 de ore.
Augmentin (= amoxicilină + acid clavulanic) *[pulbere penru sol. injectabilă]*	NU	Se dizolvă în apă distilată câte 10 ml pentru fiecare 600 mg substanţă. Se administrează în bolus i.v. lent (3-4 minute)	Soluţiile pentru PEV se diluează în câte 50 ml SF sau sol. Ringer pentru fiecare 600 mg de substanţă. Durata PEV = 30-40 min.	La temperatura camerei: în SF = 4 ore; în sol.Ringer = 3 ore. Produsul Augmentin intravenos de 2,2 g este stabil numai o oră în orice soluţie
Azitromicină	→Sumamed®			

Continuare tabelul 15.9.

Cancidas® (= caspofungin) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	NU	NU	I. Pulberea liofilizată se reconstituie cu 10,5 ml apă distilată. II. Se diluează în 100-250 ml SF sau soluție Ringer-lactat.	Flacoanele nedeschise se păstrează la frigider ***Atenție:*** NU se va dilua cu soluții de glucoză! Soluția preparată se va utiliza imediat, deși are stabilitate la temperatura camerei timp de 24 de ore și la frigider 48 de ore.
Caspofungin	→ Cancidas®			
Cefazolin	→ Lyzolin®			
Cefobid® (= cefoperazonă) *[pulbere ptr preparat sol. injectabilă]*	Se reconstituie cu apă distilată injectabilă, câte 1,8 ml pentru fiecare 333 mg cefoperazon, dar trebuie adăugată lidocaină 0,5% împotriva durerii.	Reconstituirea se face cu 5 ml pentru fiecare 1 g de cefoperazon, apoi se diluează astfel încât să revină 100 mg substanță pe 1 ml și se introduce în bolus i.v. lent (3-5 minute)	Soluția astfel reconstituită se diluează cu 20-100 ml SF, SG 5% sau soluție Ringer-lactat și se perfuzează în 15-60 minute.	Soluția-mamă la temperatura camerei este stabilă 24 de ore; la frigider = 5 zile; la congelator = 3 săptămâni.
Cefort® (= ceftriaxon) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	Se reconstituie cu 2-3,5 ml sol. lidocaină 1% (în funcție de cantitatea de ceftriaxon din flacon) și trebuie injectată imediat după preparare	Se reconstituie cu apă distilată astfel încât să rezulte 50-100 mg substanță/ml și se introduce în venă în decurs de 2-4 minute, sau în tubul de perfuzie.	Soluția-mamă se diluează în SF sau SG 5% astfel încât să rezulte între 10-40 mg ceftriaxon/ml. Administrarea perfuziei se face imediat după prepararea soluției. Durata perfuziei = cel puțin 30 minute	
Cefozon® (= cefoperazon) *[pulbere pentru preparat sol.injectabilă]*	Se dizolvă în apă distilată câte 1 ml pentru fiecare 250 mg de cefoperazon și se adaugă xilină 0,5%.	Se prepară soluția-mamă: câte 5 ml solvent pentru 1 g de cefoperazon. Se diluează în SF sau SG 5%, astfel încât să rezulte 100 mg substanță/ml. Durata administrării i.v. = 3-5 minute.	1 g cefoperazon se dizolvă în 5 ml apă distilată, apoi se diluează astfel încât să rezulte 1-2 g substanță în 20-100 ml SF sau SG 5%. Durata perfuziei = 15-60 minute.	În SF în diluția de 30 mg/ml și în SG 5% în diluția de 2-50 mg/ml: la temperatura camerei = stabilitate 24 ore; în frigider = 5 zile; în congelator, în SG 5% = 3 săptămâni.
Cefrom® (= cefpirom) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	NU	Reconstituit în apă distilată câte 10 ml pentru fiecare 1 g de cefpirom. Injectarea i.v. să dureze 3-5 minute; sau în tubul de PEV dacă este deja montată.	Diluare în 100 ml SF, SG 5% sau 10%, sau în soluție Ringer. Durata perfuziei = 20-30 minute.	Soluția reconstituită este stabilă: la temperatura camerei = 6 ore; la frigider = 24 ore.

Continuare tabelul 15.9.

Ceftamil* (= ceftazidim) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	NU	Se reconstituie cu câte 1,5 ml lichid de dizolvare pentru fiecare 500 mg ceftazidim.		
Ceftazidim	→ Fortum*; Kefadim*			
Ceftriaxon *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	Pulberea se dizolvă, în funcție de cantitatea de ceftriaxon, în 2-3,5 ml sol. lidocaină. Injectare i.m. profund	Se dizolvă în câte 10 ml pentru fiecare gram de ceftriaxonă. Durata introducerii i.v. = 2-4 minute	Se dizolvă în 40 ml SF, SG 5% sau sol. levuloză 5%. Durata perfuziei = 5-15 minute.	
Cefuroxim (Lifurox*; Zinacef*) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	Se dizolvă pulberea din flacon în 3,6-10 ml solvent (în funcție de cantitatea de cefuroxim). Se agită flaconul. Injectare i.m. profund.	Se dizolvă pulberea din flacon în câte 6-10 ml pentru fiecare 750 mg cefuroxim. Se agită. Injectare i.v. lent în 3-5 minute.	Se diluează în 50-100 ml SF sau SG 5%. Se administrează în PEV cu durata de maximum 30 min. INTERZIS intraarterial!	Soluția preparată este stabilă: la temperatura camerei = timp de 5 ore; la frigider = 24 ore.
Ciprobay* (= ciprofloxacin) *[flacoane cu soluție perfuzabilă]*	NU	NU	Soluțiile perfuzabile sunt gata preparate în flacoane. Durata perfuziei = câte 30 de minute pentru fiecare 200 mg ciprofloxacin. Se poate injecta în tubul perfuzor, al unei PEV deja montată. Este compatibil cu SF, SG 5% și 10%, sol. Ringer și Ringer-lactat, sol. fructoză 10%.	***Atenție,*** este sensibil la lumină! Flaconul scos din ambalaj, chiar intact, face ca medicamentul să se inactiveze în decurs de 3 zile.
Ciprofloxacin	→ Aristin-C*			
Claforan* (= cefotaxim) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	Se dizolvă în 4 ml. Se adaugă o cantitate corespunzătore de sol. xilină 1%. Injectare i.m. profund	Se dizolvă în cel puțin 4 ml. Injectare i.v. lentă în 3-5 minute. Se poate administra și intraarterial: 2 g în 50 ml dextran injectați în artera femurală în decurs de 45 minute cu o pompă perfuzoare.	Se diluează în 40 ml SF, SG 5% sau soluție Ringer. Durata perfuziei = 50-60 minute.	Soluția reconstituită are la temperatura camerei o stabilitate de 24 de ore.
Cytovene* (= ganciclovir) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	NU	NU	Durata perfuziei = o oră	
Diflucan* (= fluconazol) *[soluție perfuzabilă a 2 mg/ml]*	NU	NU	Soluția perfuzabilă NU necesită diluare. Ritm de perfuzie = 10 ml/minut.	

Continuare tabelul 15.9.

Edicin® (= vancomicină) *[liofilizat pentru preparat sol. injectabilă]*	NU	NU	Inițial, se reconstituie în câte 10 ml pentru fiecare 500 mg vancomicină. Se diluează cu 100-200 ml SF sau SG 5%. Durata perfuziei = cel puțin 60 de minute.	Soluțiile în SF și SG 5% sunt stabile la frigider timp de 14 zile.
Efitard® (= procain-penicilină) *[pulbere pt. preparat sol. injectabilă]*	Reconstituirea soluției cu 4-6 ml SF. Injectare i.m. profund.	NU	NU	***Atenție***: este foarte alergizantă! În prealabil se va testa sensibilitatea la penicilină → ***§ Profilaxia accidentelor alergice la penicilină.*** De preferat alte produse pe bază de peniciline.
Fungizone® (=amfotericină B) *[pulbere 50 mg/flacon pentru preparat sol. injectabilă]*	NU	NU	Reconstituire cu 10 ml apă distilată injectabilă. Apoi se diluează în 500 ml SG 5% tamponată (pH > 4,2), realizându-se astfel o concentrație de 0,1 mg amfotericină/ml.	
Ganciclovir	→Cytovene®			
Gentamicină *[fiole cu soluție injectabilă]*	Conținutul fiolelor fiind lichid, se injectează i.m. fără diluare.	In bolus i.v. lent.	Se diluează în 100-200 ml SF sau SG 5%. La copii se recomandă o cantitate mai mică de diluant.	
Intron A® (= interferon α-2b) *[pulbere pentru preparat sol. injectabilă]*	Se reconstituie cu 1 ml apă distilată injectabil. Se poate injecta s.c. sau i.m.	NU	Perfuzia trebuie precedată de 10 min. PEV cu SF în ritm de 200 ml/oră. Între timp se reconstituie soluția cu 1 ml apă distilată injectabilă. Se diluează cu 50 ml SF. Durata perfuziei = 30 minute. După terminarea perfuziei, se continuă încă 10 minute PEV cu SF în ritm de 200 ml/oră.	Chiar și în ambalajul original, se păstrează numai la frigider. Soluția reconstituită este stabilă la frigider 24 ore.

Continuare tabelul 15.9.

Invanz® (= ertapenem) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	De regulă, NU se administrează i.m. Dacă unele forme sunt totuşi indicate i.m., atunci se reconstituie 1 g ertapenem cu 3,2 ml sol.xilină 1%.	***Atenţie,*** este incompatibil cu SG!	Se reconstituie dizolvând 1 g ertapenem în 10 ml SF. Se diluează în 50 ml SF. Se perfuzează în decurs de 30 de minute.	La temperatura camerei = 6 ore. La frigider = 24 de ore.
Kefadim® (= ceftazidim) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*		→ Fortum®		
Kefurox® (= cefuroxim)	→ Cefuroxim			
Kefzol® (= cefazolin) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Dizolvare în 2-3 ml SF.	Dizolvare în cel puţin 10 ml. Injectare i.v. lent în decurs de 3-5 minute.	După reconstituirea soluţiei se diluează în 50-100 ml SF, SG 5% sau în sol. Ringer-lactat	La temperatura camerei = 24 ore. La frigider = 96 ore
Klacid® (= claritromicină) *[liofilizat pentru sol. perfuzabilă]*	NU	NU	Se reconstituie în 10 ml, apoi se diluează cu 250 ml SF, SG 5% sau sol. Ringer-lactat.	Soluţia reconstituită 10% are stabilitate 24 de ore: la temperatura camerei. Soluţia diluată cu 250 ml solvent adecvat are stabilitate de 6 ore la temperatura camerei; la frigider = 24 de ore.
Levofloxacin	→ Tavanic®			
Lifurox® (= cefuroxim) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Fiecare 750 mg se reconstituie în 3,6 ml. Se agită uşor flaconul. Injectare i.m. profund.	750 mg se dizolvă în 9 ml; 1 500 mg se dizolvă în 14 ml. Se injectează i.v. lent, în 3-5 minute.	Se diluează în 50-100 ml SF, SG 5%.	La frigider este stabilă 24 de ore
Linezolid	→ Zyvoxid®			
Lyramicin® (= gentamicină) *[fiole cu soluţie injectabilă]*		→ Gentamicină		
Lyzolin® (= cefazolin) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Dizolvare în SF. Se agită energic flaconul.	Injectare i.v. în bolus lent.	Se diluează în 50-100 ml SF, SG 5% sau soluţie Ringer.	La temperatura camerei = 12 ore. La frigider = 24 ore.
Lyzone (= cefoperazon) *[pulbere pentru soluţie injectabilă]*		→ Cefozone®		
Mandol® (= cefamandol) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Fiecare g se reconstituie cu 3 ml SF. Se agită energic flaconul.	Fiecare g se reconstituie cu 10 ml SF. Injectare i.v. lent, în 3-5 minute sau în tubul perfuzor.	Soluţia-mamă se diluează în SF, SG 5% sau 10%, ori în soluţie de lactat de Na.	La temperatura camerei = 24 de ore. La frigider = 96 de ore.
Maxipime® (= cefepim) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Se reconstituie în 1,3-2,4 ml (în funcţie de cantitatea de cefepim) SF sau sol. lidocaină 0,5-1%.	Se reconstituie în 5-10 ml (în funcţie de cantitatea de cefepim) SF sau SG 5%. Se injectează i.v. lent în 3-5 minute sau în tubulatura de perfuzie.	Se diluează în soluţii compatibile: SF, SG 5% sau 10%, soluţie Ringer-lactat.	La temperatura camerei = 24 de ore. La frigider = 7 zile.

Continuare tabelul 15.9.

Medaxone* (= ceftriaxon) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Pentru i.m. se reconstituie în soluție xilină 1%.	Se reconstituie în 20 ml SF. Administrare i.v. cu durata de 2-4 minute.	Pentru PEV se diluează în 40 ml SF, SG 5% sau 10%.	***Atenție,*** este incompatibil cu soluția Ringer și soluția Hartmann.
Meronem* (= meropenem) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	NU	Se reconstituie calculând pentru fiecare 250 mg meronem câte 5 ml solvent. Se injectează în bolus i.v. lent, în 5 minute.	Se diluează în 50-200 ml SF, SG 5% sau 10% ori în sol. manitol 10%. Durata perfuziei = 15-30 minute.	Stabilă la temperatura camerei: în SF = 8 ore; în SG 5% = 3 ore; în SG 10% = 2 ore. La frigider: în SF = 48 ore; în SG 5% = 14 ore; în SG 10% = 8 ore.
Metronidazol *[flacoane cu soluție perfuzabilă]*	NU	NU	Conținutul flacoanelor poate fi perfuzat direct sau poate fi diluat cu SF ori SG 5%.	
Moldamin* (= benzatin benzilpenicilină) *[pulbere pentru suspensie injectabilă]*	Se prepară suspensie (care este foarte densă!) cu apă distilată sterilă, se agită puternic, se aspiră imediat în seringă cu ac gros și se injectează imediat i.m. profund tot cu ac gros.	NU	NU	***Obs.:*** înaintea preparării suspensiei se va face testarea sensibilității (alergiei) la penicilină → ***§ Profilaxia accidentelor alergice la penicilină***
Monocid* (= cefonicid) *[flacone cu pulbere pentru sol. injectabilă i.m. + o fiolă lidocaină* sau *flacoane cu pulbere pentru sol. injectabilă i.v.+ o fiolă sol. bicarbonat de Na]*	Pentru i.m. conținutul flaconului se dizolvă în 2,5 ml soluție de lidocaină 1%.	Conținutul flaconului se dizolvă în 2,5 ml SF sau sol. bicarbonat de Na 4%. Se poate administra în bolus i.v. sau în tubul unei perfuzii deja montate.	Se diluează soluția reconstituită în 50 ml (pentru 500 mg monocid) și în 100 ml (pentru 1 g monocid) de SF, SG 5% sau 10%, ori în soluție Ringer.	La temperatura camerei = 24 de ore. La frigider = 72 de ore.
Mycomax* (= fluconazol) *[soluție perfuzabilă 2 mg/ml]*	NU	NU	Soluția perfuzabilă NU se diluează. Ritmul perfuziei = max.10 ml/minut Durata perfuziei = cel puțin 60 minute (la copii 120 minute).	NU se introduc alte soluții sau medicamente în flaconul de Mycomax.
Naspor* (= cefotaxim)	Pentru i.m. se dizolvă în 4 ml sol. lidocaină 1%	Se dizolvă în SF sau SG 5%	Se administrează 1-2 g în PEV cu durata de 20-60 minute	
Netromycine (= netilmicină) *[fiole cu soluție injectabilă]*	Conținutul fiolelor fiind lichid, se injectează i.m. fără diluare	În bolus i.v. lent, durând 3-5 minute.	Se diluează în 50-200 ml SF, SG 5% sau 10%, sol. Ringer sau Ringer-lactat.	Soluția de 3 mg/ml este stabilă la frigider timp de 7 zile.

Continuare tabelul 15.9.

Novosef® IM (= ceftriaxon) *[pulbere și solvent pentrusol. injectabilă i.m.]*	Se dizolvă în solventul propriu care însoțește flaconul (2 ml, respectiv 3,5 ml)	NU	NU	Se injectează imediat după preparare.
Oframax® (= ceftriaxon) *[flacoane cu pulbere pentru sol. injectabilă + fiolă solvent]*	Se reconstituie cu câte 0,9 ml solvent propriu pentru fiecare 250 mg ceftriaxon. Se administrează profund intragluteal (= intrafesier).	Se dizolvă în câte 2,4 ml solvent pentru fiecare 250 mg ceftriaxon.	Se diluează în SF sau SG 5%.	
Peflacine® (= pefloxacin) *[fiole cu concentrat pentru sol. perfuzabilă]*	NU	NU	Fiola se diluează cu 250 ml SG 5%. Durata perfuziei = peste o oră.	*Atenție,* NU se diluează cu SF, existând risc de precipitare! NU se amestecă în perfuzie cu alte medicamente.
Penicilină G sodică și **penicilină G potasică** *[flacoane cu pulbere pentru preparat soluție injectabilă]*	Reconstituire în SF, să rezulte 50 000-100 000 u.i. penicilină /ml. pentru a evita iritația locală.	Reconstituire în SF.	Diluare cu SF. Este *contraindicată* diluarea cu SG sau cu soluții alcaline.	Stabilitatea în SF la frigider = max. 24 de ore. ***Obs.:*** înaintea începerii tratamentului se va face testarea sensibilității (alergiei) la penicilină → ***§ Profilaxia accidentelor alergice la penicilină***
Pierami® (= amikacină) *[fiole cu soluție injectabilă]*	Conținutul fiolelor fiind lichid, se injectează i.m. fără a se dilua.	→Amikozit®		
Pipril® (= piperacilină) *[liofilizat pentru sol. injectabilă]*	Se dizolvă liofilizatul din flacon în cel puțin 5 ml apă distilată. Este obligatoriu adaosul de xilină 0,5-1% împotriva durerii.	Administrare în bolus i.v. lent	Pentru PEV, diluare în cel puțin 50 ml SF, SG 5% sau în soluție Ringer-lactat. Durata perfuziei = 20-40 minute	În SF și în SG 5%: stabilitatea la temperatura camerei = 24 ore; la frigider = 48 ore. În sol. Ringer-lactat numai 2 ore.
Racexon® (= ceftriaxon) *[pulbere pentru sol. inject. + o fiolă solvent]*	Se dizolvă în câte 3,6 ml SF pentru 1 g ceftriaxon. Administrare i.m. profund.	Se dizolvă în câte 9,6 ml SF pentru fiecare gram de ceftriaxon. Administrare i.v. lent, în 2-4 minute.	Diluare în SF. Administrare în PEV cu durata de 15-30 minute.	
Rocephin® (= ceftriaxon) *[flacon cupulbere pentru sol. inj.+ o fiolă solvent cu lidocaină pentru i.m. + o fiolă apă distilată ca solvent pentru i.v.]*	Se dizolvă în lidocaină 1%, 2-3,5 ml (în funcție de cantitatea de ceftriaxon).	Se dizolvă în 5-10 ml SF. Se injectează i.v. lent în 2-4 minute.	Se diluează cu 40 ml SF, SG 5% sau 10%, ori cu dextran 6% în sol. glucoză. Durata perfuziei = cel puțin 30 minute.	Soluția reconstituită: La temperatura camerei = 6 ore. La frigider = 24 de ore

Continuare tabelul 15.9.

Sefotak® (= cefotaxim) *[flacon cu pulbere pentru sol. inj. + o fiolă solvent]*	Dizolvarea pulberii cu solventul propriu, câte 2 ml pentru fiecare 500 mg cefotaxim. Se injectează i.m. profund.	Injecție i.v. în bolus lent (3- 5 minute)	Se diluează în 50-100 ml SF sau SG 5%. Durata perfuziei = de la 20 de minute în sus (în funcție de cantitatea de cefuroxim)	
Streptomicină *[pulbere pentru sol. injectabilă.i.m.]*	Administrare strict i.m.	NU	NU	
Sulperazon® (= cefoperazon + sulbactam) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Reconstituire cu 6,7 ml apă distilată injectabilă, apoi se adaugă lidocaină sol. 2%	Aceeași reconstituire, fără adaosuri, apoi injectare i.v. lent, cu durata de 3 minute	Pentru PEV, aceeași reconstituire, apoi diluare cu 20 ml SF, SG 5% sau sol. Ringer-lactat. Administrare în PEV de 15-60 minute.	***Atenție,*** NU se face reconstituire direct cu soluție lidocaină, nici cu soluție Ringer-lactat, acestea fiind adăugate după dizolvarea pulberii.
Sumamed® (= azitromicină) *[flacon cu liofilizat 500 mg]*	NU	NU	Se diluează până la concentrația de 1-2 mg azitromicină/ ml. Durata perfuziei = cel puțin 60 de minute.	La concentrația de 100 mg/ml = 24 ore la temperatura camerei. La concentrația de 1-2 mg/ml diluant compatibil = 24 ore la temperatura camerei și 7 zile la frigider.
Targocid® (teicoplanină) *[liofilizat pentru soluție injectabilă + fiolă solvent]*	Se reconstituie cu fiola de solvent însoțitoare în ambalaj, câte 1,5 ml pentru fiecare 200 mg teicoplanină. NU necesită adaosuri.Dacă soluția a devenit spumoasă, trebuie lăsată să stea aproximativ 15 minute.	Administrare în bolus i.v. în decurs de 1 minut.	După reconstituire, se diluează cu SF, SG 5% sau soluție Ringer-lactat. Durata perfuziei = cca 30 de minute.	Soluția reconstituită ca și soluțiile diluate sunt stabile la frigider cel mult 24 de ore.
Tavanic® (levofloxacin) *[flacon cu sol. perfuzabilă]*	NU	NU	Soluția perfuzabilă NU se diluează. Durata perfuziei = pentru 500 mg substanță minim 60 de minute	
Tazocin® (= piperacilină + tazobactam) *[liofilizat pentru sol. injectabilă]*	NU	Pulberea liofilizată din flacon se dizolvă cu apă distilată sau cu SF. Se administrează în bolus i.v. lent	Se diluează în 50-150 ml SF sau SG 5%.	Diluat în SF sau SG 5%: la temperatura camerei stabilitatea = 24 ore; la frigider = 48 de ore; Diluat în soluție Ringer-lactat: numai 2 ore.

Continuare tabelul 15.9.

Tienam® (= imipenem + cilastatin) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	NU	NU	Fiecare 500 mg imipenem se diluează în 100 ml SF, SG 5% sau 10%, ori în sol. manitol 5% sau 10%.	La temperatura camerei = 4 ore. La frigider = 24 de ore.
Timentin® (= ticarcilină + acid clavulanic)	NU	Se dizolvă în 10 ml apă distilată. Administrare i.v. lent	În PEV cu durata 30-40 minute	La temperatura camerei: diluat în SF = 24 ore; în SG 5% = 12 ore; în Dextran 40 cu glucoză = 6 ore.
Unasyn® (= ampicilină + sulbactam) *[pulbere pentru soluție injectabilă]*		→ Ampiplus®		
Vancocin® (= vancomicină)	NU	NU	Inițial se reconstituie cu câte 10 ml pentru fiecare 500 mg vancomicină. Apoi se diluează cu 100-200 ml SF sau SG 5%. Durata perfuziei = cel puțin 60 de minute.	Soluțiile au o stabilitate de 14 zile în frigider. *NOTĂ:* vancomicina se administrează pe cale orală în colita mucomembranoasă cu *Clostridium difficile*
Vancomicină	NU	NU	→ Vancocin®	
VFEND® (= voriconazol) *[pulbere pentru sol. perfuzabilă]*	NU	NU	Inițial se reconstituie cu 19 ml apă distilată injectabilă. Apoi se diluează cu 20-80 ml SF, SG 5% sau sol. de lactat de sodiu.	Stabilitatea soluției reconstituite la frigider = 24 ore. *Atenție:* este incompatibil cu soluții de bicarbonat de Na!
Zinacef® (= cefuroxim) *[pulbere pentru sol. injectabilă]*	Reconstituire în apă distilată injectabilă, câte 1 ml pentru fiecare 250 mg cefuroxim.	Reconstituire în apă distilată injectabilă, cel puțin câte 2 ml pentru fiecare 250 mg cefuroxim.	Se diluează în 50 ml apă distilată injectabilă, SF sau SG 5%. Durata perfuziei = până la 30 de minute.	La temperatura camerei: soluția-mamă = 5 ore; soluțiile diluate =24 ore. La frigider: soluția-mamă = 48 ore; soluțiile diluate = 72 ore.
Zovirax®	→Acyclovir			
Zyvoxid® (= linezolid) *[pungi cu 300 ml sol. perfuzabilă]*	NU	NU	Soluția perfuzabilă fiind gata preparată pentru utilizare NU se diluează. Durata perfuziei = 30-120 de minute.	Se va administra în PEV imediat după deschiderea pungii. *NOTĂ:* soluția se poate administra și pe cale orală.

16. PRODUSE BIOLOGICE FOLOSITE PENTRU IMUNIZARE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Anticorpi monoclonali → Cap. 17 – ANTINEOPLAZICE (MEDICAMENTE ANTICANCEROASE)

Doză booster (din lb. engl.) = doză de întărire, de intensificare a unui vaccin din care s-au făcut primele administrări.

Ser heterolog (hiper)imun = ser de la un animal, pe care – prin inoculări succesive – s-au preparat anticorpi faţă de un anumit germene sau toxină. Acest ser, având un titru (concentraţie) crescut al anticorpilor, poate fi astfel utilizat în terapeutica umană.

x
x x

Imunitatea specifică, adică rezistenţa selectivă faţă de anumiţi agenţi infecţioşi sau toxine bacteriene, are drept suport anticorpii formaţi în organism pe seama gamaglobulinelor. Imunitatea poate fi naturală (prin anticorpi transmişi transplacentar de la mamă sau în urma unor boli infecţioase care lasă anticorpi formaţi în urma lor) sau artificială (prin seruri imune heterologe, imunoglobuline umane specifice sau vaccinări). Dacă anticorpii sunt fabricaţi de propriul organism, este vorba de o imunitate activă (după boli infecţioase, vaccinări), care se instalează mai lent, dar este de lungă durată, uneori toată viaţa. Dacă anticorpii sunt administraţi gata formaţi (pe oameni sau pe animale) se numeşte imunitate pasivă, care se instalează rapid, dar este de durată mai scurtă (cazul anticorpilor moşteniţi de la mamă sau la administrarea de seruri hiperimune ori de imunoglobuline umane). Pentru detalii → Tabelul 16.1.

16.1. IMUNOGLOBULINE UMANE [J 06 BA]

Suportul anticorpilor îl reprezintă gamaglobulinele (imunoglobulinele = Ig) din plasmă. Prin administrarea de imunoglobuline gata preparate, organismul primeşte în mod pasiv o anumită cantitate de anticorpi şi, astfel, rezistenţa faţă

Tabelul 16.1. Clasificarea tipurilor de imunitate specifică

Imunitate activă (în care organismul își creează propriii anticorpi)	Naturală: apare în urma unor boli infecțioase care conferă imunitate pe viață: scarlatină, rujeolă, febră tifoidă etc.	
	Artificială: se instalează în urma vaccinărilor, care lasă în urma lor imunitate de durată variabilă.	
Imunitate pasivă (în care organismul primește anticorpii gata preparați pe un alt organism, de om sau de animal)	Naturală: anticorpii sunt primiți de făt de la mamă în timpul sarcinii, transplacentar (dacă mama a avut boala respectivă: rujeolă, varicelă, scarlatină etc.). Imunitatea conferită copilului durează 6-12 luni, după care anticorpii „moșteniți" se pierd.	
	Artificială	Prin seruri heterologe hiperimune (bogate în anticorpi), preparate de obicei pe cai inoculați: ser antitetanic, ser antidifteric, ser antirabic etc. În ultimii ani sunt tot mai rar folosite, deoarece pot produce boala serului și alte manifestări alergice.
		Prin imunoglobuline umane specifice (concentrate de anticorpi), preparate pe oameni (voluntari) inoculați: imunoglobulină specifică antitetanică, antirabică, antirujeolică etc. Astăzi, aceste produse sunt preferate, neexistând riscuri de accidente alergice.

de infecțiile bacteriene sau virotice crește (imunitate pasivă). În majoritatea cazurilor, aceste imunoglobuline se obțin de la oameni (voluntari de la care se recoltează imunoglobuline umane) în urma imunizării, prin inoculări anterioare de germeni inactivați sau toxine bacteriene inactivate. Imunoglobulinele care conțin anticorpi împotriva unui anumit agent infecțios sunt imunoglobuline specifice și realizează protecție numai împotriva acelui agent. Iată în continuare exemple de imunoglobuline.

16.1.1. Imunoglobulină normală pentru administrare extravasculară: **Beriglobin P** (fiole pentru i.m.).

16.1.2. Imunoglobuline normale pentru administrare intravasculară (i.v.). Preparate: **Endobulin; Humaglobin; Isiven; Venimmun** (toate sunt liofilizate pentru preparat soluție); **Octagam** (soluție pentru i.v.).

16.1.3. Imunoglobuline umane specifice:

– **Imunoglobulină specifică anti-D.** Indicată imediat după naștere la femei Rh-negative care au născut un făt Rh-pozitiv. Se urmărește, astfel, distrugerea hematiilor Rh- pozitive ale fătului, care au pătruns în circulația maternă, înainte ca ele să poată induce formarea de anticorpi anti-Rh. Preparate: **Rhesogamma®** (fiole pentru i.m.); **RHO Gam®** (fiole pentru i.v.).

– **Imunoglobulină specifică antitetanică.** Se administrează în plăgile cu potențial tetanigen crescut, asociată cu vaccinul tetanic adsorbit, dar cu seringă diferită și în altă zonă a corpului. În asemenea plăgi este obligatorie toaleta loca-

lă, spălarea plăgii cu apă oxigenată, administrarea de penicilină sau eritromicină timp de 7-10 zile. Preparate: **Tetagam** (fiole pentru i.m.); **Tetig** (fiole).

~ **Imunoglobulină specifică antihepatitică B.** *Indicații*: profilaxia hepatitei acute virale tip B la contacți. Preparat: **Ivhebex®** (pulbere pentru preparat soluție inj.).

~ **Imunoglobulină specifică antirabică.** *Indicații*: profilaxia rabiei (turbării) la persoane mușcate, linse de animale bolnave sau suspecte. Se asociază cu vaccin rabic, administrat însă cu altă seringă și în altă zonă a copului. ***Atenție:*** este obligatorie spălarea plăgii mușcate sau linse cu apă și săpun și profilaxia antitetanică (vaccin tetanic adsorbit = VTA cu altă seringă și în altă zonă a corpului, precum și administrarea de penicilină sau eritromicină). Plăgile mușcate NU se suturează!

 # Palivizumabum. Este anticorp monoclonal umanizat Ig G_{1K}, indicat în profilaxia infecțiilor respiratorii cu virus sincițial respirator *(RSV = respiratory syncitial virus).* Acesta este agentul etiologic al bronșiolitei, la sugari și copii mici, iar la diferite alte vârste determină infecții de căi respiratorii superioare și pneumonie interstițială. Preparat: **Synagis®** (pulbere pentru soluție inj.).

16.2. VACCINURI [J 07]

Vaccinurile sunt preparate biologice formate din bacterii, fracțiuni bacteriene, virusuri sau toxine bacteriene, care sunt fie inactivate complet (omorâte), fie atenuate, astfel încât să-și piardă proprietățile patogene, dar să-și păstreze proprietățile imunogene (antigenice), adică de producere a anticorpilor specifici. Prin administrarea lor, după un anumit program, vaccinurile determină apariția de anticorpi (specifici pentru fiecare tip de vaccin), comportându-se deci ca niște antigene. În urma vaccinărilor se realizează astfel o imunitate activă a organismului (rezistență specifică față de produsul folosit pentru vaccinare), care este artificială, fiind creată prin mijloace medicale. Locul ocupat de vaccinări în rândul imunizărilor → Tabelul 16.1.

16.2.1. VACCINURI PROFILACTICE UTILIZATE ÎN PREZENT ÎN PRACTICA MEDICALĂ

16.2.1.1. VACCINURI BACTERIENE [J 07 A]

Aceste vaccinuri conțin corpi bacterieni (inactivați sau atenuați), fragmente din corpi bacterieni sau endotoxine inactivate (anatoxine).

~ **Vaccin BCG** (bacil Calmette-Guérin). Este bacil tuberculos bovin *(Mycobacterium bovis)* atenuat, folosit în profilaxia tuberculozei prin injectare intradermică în regiunea deltoidiană stângă. Prima administrare se efectuează la vârsta de 4-5 zile, cu condiția ca nou-născutul să aibă cel puțin 2 500 g.

Vaccinarea trebuie să lase – după 4-6 săptămâni – un nodul persistent cu diametrul de cel puţin 3 mm, dovada instalării efectului său. Vaccinarea BCG se repetă la vârsta şcolară, în campanii la copiii de 13-14 ani care NU au IDR la PPD peste 10 mm diametru.

– **Vaccin diftero-tetanic** (DT). Conţine cele două componente (este un bivaccin), fiind folosit la şcolari, de la vârsta de şapte ani, pentru profilaxia difteriei şi a tetanosului.

– **Vaccin dizenteric viu oral** (Institutul Cantacuzino: **Vadizem®** – suspensie orală). Indicaţii: numai în zone şi situaţii de risc epidemic.

– **Vaccin cu antigen din Haemophilus influenzae tip b conjugat.** Conţine polizaharid capsular al germenului. Se găseşte ca atare (**Hiberix®**) sau sub formă de combinaţii: vaccinuri conjugate cu anatoxină tetanică (**ActHiB® conjugat**); există conjugat şi cu diferite alte vaccinuri (**Pentaxim®**; **Infanrix-IPV + Hib®**; **Infanrix hexa®**). Se administrează i.m. profund de la vârsta de două luni.

– **Vaccin holeric oral (Dukoral®).** Asigură imunitate activă împotriva agentului etiologic al holerei (*Vibrio cholerae*). Se aplică numai în condiţii de epidemie, de la vârsta de doi ani. Administrare *per os.*

– **Vaccin meningococic oligozaharidic C (Menjugate®).** Asigură profilaxia faţă de infecţiile cu *Neisseria meningitidis* tip C. *Indicaţii*: în situaţii de epidemie, la copiii expuşi. Nu intră în calendarul vaccinărilor obligatorii. Se poate administra de la vârsta de două luni, i.m. sau s.c. profund.

– **Vaccin meningococic polizaharidic.** Asigură profilaxia împotriva tipurilor A şi C de meningococ. Administrare de la vârsta de doi ani, i.m. sau s.c. profund.

– **Vaccin pneumococic conjugat heptavalent (Prevenar®).** Acest vaccin conţine şapte serotipuri ale germenului şi asigură profilaxia faţă de infecţiile cu *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) care este agent etiologic al unor afecţiuni importante: pneumonie comunitară, epiglotită, otită medie acută, sinuzită acută, meningită purulentă pneumococică. Prima doză se administrează i.m. în perioada de vârstă 6 săptămâni-2 luni, fiind urmată de alte două doze i.m., eventual şi de a patra (doza *booster*).

– **Vaccin stafilococic.** *Indicaţii*: infecţii stafilococice recurente.

– **Vaccin tetanic adsorbit** (VTA). Conţine anatoxină tetanică (preparate: **VTA**; **Tetavax®**). *Indicat* în plăgi potenţial tetanigene. Administrare injectabilă în regiunea deltoidiană. Se va efectua obligatoriu toaleta chirurgicală a plăgii, dezinfecţia ei riguroasă şi se asociază penicilină i.m. (sau eritromicină la persoane alergice) timp de 7-10 zile. La persoane nevaccinate sau cu antecedente vaccinale nesigure se asociază şi ser antitetanic sau imunoglobulină umană specifică antitetanos, efectuate obligatoriu cu altă seringă şi în alt loc faţă de vaccin.

– **Vaccin tifoidic.** *Indicaţii*: pentru profilaxia febrei tifoide în situaţii de potenţială epidemie sau de epidemie confirmată. Preparate disponibile: **vaccin tifoidic subcutanat** (Institutul Cantacuzino), administrabil de la vârsta de cinci

ani; **Typhim Vi®**; **Typherix®** care conține polizaharid Vi de *Salmonella typhi.* Aceste ultime două se pot administra de la vârsta de 2 ani în sus i.m.

~ **Trivaccin diftero-tetano-pertussis acelular (DTPa, Infanrix®).** Este alcătuit din anatoxină difterică, anatoxină tetanică și fracțiuni acelulare din *Bordetella pertussis.* Toate componentele sunt detoxifiate și inactivate. *Indicat* în profilaxia difteriei, tetanosului și tusei convulsive, începând de la vârsta de două luni. Se administrează i.m. în regiunea medie antero-laterală a coapsei. Aceste 3 vaccinuri se regăsesc asociate cu alte vaccinuri în preparatele **Pentaxim ™, Infanrix-IPV + Hib®** și **Infanrix hexa®.**

Enumerăm și alte preparate destinate vaccinării (cu denumirile lor comerciale):

~ **Bronho-vaxom®** și **Bronho-vaxom pentru copii®.** Este un lizat din opt tulpini bacteriene în capsule orale. *Indicații*: profilaxia infecțiilor respiratorii.

~ **Lantigen®.** Extracte antigenice din șase tulpini bacteriene sub formă de suspensie orală (picături). *Indicații*: profilaxia infecțiilor de căi respiratorii superioare și ORL.

~ **Orostim®.** Suspensie din șapte tulpini bacteriene inactivate, în capsule orale. *Indicații*: profilaxia infecțiilor acute de căi respiratorii superioare.

~ **Polidin.** Suspensie din 13 tulpini bacteriene inactivate. Fiole pentru administrare s.c., i.m. *Indicații*: profilaxia infecțiilor de căi respiratorii superioare și inferioare, a infecțiilor genitourinare.

~ **Ribomunyl®.** Fracțiuni ribozomale din patru tulpini bacteriene în plicuri pentru preparat suspensie orală. *Indicații*: profilaxia infecților acute de căi respiratorii superioare și ORL.

~ **Uro-Vaxom®.** Extract de *Escherichia coli* în capsule orale. *Indicații*: infecții recidivante sau cronice ale tractului urinar.

16.2.1.2. VACCINURI VIRALE [J 07 B]

~ **Vaccin hepatitic B.** Este un vaccin recombinant obținut prin codificarea genei S din complexul antigenic al virusului hepatitic B (AgHBs) și este indicat în profilaxia hepatitei acute virale tip B (NU are acțiune profilactică în celelalte tipuri de hepatită). Administrare prin injectare i.m. în regiunea deltoidiană sau în coapsă (NU în regiunea fesieră!), începând cu a doua zi după naștere. Preparate disponibile: **Engerix B®; Engerix Pediatric®; Euvax; HB-Vaxproo; Twinrix Adult®** și **Twinrix Pediatric®** (ultimele două conțin și virus hepatitic A inactivat).

~ **Vaccin hepatitic A inactivat.** NU intră în calendarul vaccinărilor obligatorii. Preparate injectabile: **Avaxim; Avaxim 80 u. pediatric** (administrare de la vârsta de 12 luni); **Havrix Adult.**

~ **Vaccin împotriva oreionului (parotidita epidemică)**, conținând virus urlian viu atenuat. Se găsește combinat în trivaccin *(RRM).*

~ **Vaccin poliomielitic oral trivalent** (VPOT). Cuprinde cele trei tulpini de virus poliomielitic, care sunt vii şi atenuate, fiind indicat în profilaxia acestei boli., începând de la vârsta de două luni. Preparate: **Opvero; Polio Sabin; Polioral; Poliorix®**. Administrare: în picături pe gură. După vaccinare, timp de 30 de zile sunt interzise intervenţiile chirurgicale, extracţiile dentare şi injecţiile s.c. sau i.m., existând riscul unui apel de virus poliomielitic cu reactivarea virulenţei lui şi apariţia unei poliomielite paralitice asociate vaccinării. Deşi actualmente mai face parte din calendarul de vaccinări obligatorii ale copiilor, într-un viitor apropiat acest vaccin urmează să fie parţial înlocuit cu vaccinul poliomielitic inactivat.

~ **Vaccin poliomielitic inactivat** (VPI). Cuprinde cele trei tulpini de virus poliomielitic care sunt inactivate (omorâte). Se administrează injectabil s.c. sau i.m., începând de la vârsta de două luni. Nu necesită perioadă de interdicţie a altor injecţii sau intervenţii chirurgicale după administrarea sa, neexistând risc de activare a virulenţei virusurilor. În programele viitoare de vaccinare se prevede ca profilaxia poliomielitei să se efectueze pentru primele 3 doze cu VPI, iar următoarele 2 doze cu VPOT (este o schemă secvenţială). Vaccinul se găseşte şi sub formă combinată (asociat cu alte vaccinuri, unele dintre ele de natură bacteriană) în preparatele **Pentaxim ™, Infanrix-IPV + Hib® şi Infanrix hexa®**.

~ **Vaccin rabic inactivat (Rabipur®; Verorab®)**. Pentru profilaxia turbării (rabiei) se administrează la persoane muşcate, linse de animale necunoscute sau care prezintă semne de boală. Se fac cinci injecţii, plus eventual una opţională.

~ **Vaccin cu rotavirus.** Acest virus produce o gastroenterită acută severă la sugari şi copii mici, cu frecvenţă mai ridicată în sezonul rece. Există două vaccinuri disponibile, ambele cu virus viu atenuat şi administrare orală permisă de la vârsta de şase săptămâni: **RotaTeq® şi Rotarix®**. Vaccinarea asigură prevenirea gastroenteritelor produse de rotavirusuri la sugari, copii şi adulţi.

~ **Vaccinuri rujeolice.** Conţin virus rujeolic viu supraatenuat (**Rouvax; VVR**), fiind indicate în profilaxia rujeolei. Se administrează s.c., începând de la vârsta de 9-12 luni. Se mai livrează şi sub forma de trivaccin combinat (**Trimovax®; Priorix®; M-M-R II**) care conţine virusurile rujeolic, rubeolic, urlian (virusul parotiditei epidemic) atenuate, (abreviat în limba engleză *RRM = rubeola, rubella, mumps).*

~ **Vaccin rubeolic.** Conţine virus rubeolic viu atenuat. *Indicat* pentru profilaxia rubeolei (boală periculoasă pentru făt în timpul sarcinii, fiind malformativă şi teratogenă). Preparatele monovalente se administrează i.m. sau s.c., începând de la vârsta de un an. Se livrează şi combinat sub forma de trivaccin (*RRM*, v. mai sus). La vârsta de 14 ani (în clasa a VIII-a), vaccinul rubeolic se administrează numai la fetiţe.

~ **Vaccin varicelos.** Conţine virus varicelo-zosterian viu atenuat (**Varilrix®**). Se administrează de la vârsta de nouă luni s.c. în regiunea deltoidiană şi asigură profilaxia faţă de varicelă şi infecţiile cu virus herpes zoster (zona zoster). NU face parte dintre vaccinările prevăzute în calendarul obligatoriu.

~ **Vaccinuri cu virus gripal.** Împotriva gripei sezoniere se folosesc tulpini inactivate (omorâte) în următoarele preparate disponibile: **Vaccin gripal trivalent purificat și inactivat** (Institutul Cantacuzino); **Fluarix®**; **Griplaval®**; **Inflexal V®**; **Influvac®**; **Optaflu®**; **Vaxigrip®**; **Vaxigrip Pediatric®**.Toate conțin câte trei tulpini de virus (două de virus gripal A și una de virus gripal B), se administrează s.c. sau i.m. anual, la începutul sezonului rece și se pot folosi după vârsta de șase luni. Există și vaccinuri cu virus gripal viu atenuat, conținând tot trei tulpini, sub formă de spray nazal și putând fi folosit doar de la doi ani.

~ **Vaccin cu virus gripal porcin** (virusul A H_1N_1): (**Cantgrip** – produs Institutul Cantacuzino) se poate injecta concomitent cu vaccinul împotriva gripei sezoniere, dar în brațe diferite.

~ **Vaccin cu virusuri papiloma umane** *(HPV = human papiloma virus).* Unele dintre aceste virusuri și anume tulpinile HPV 16 și HPV 18 sunt incriminate în apariția cancerului de col uterin la femeile adulte. Inocularea vaccinului se face la fetițe începând de la vârsta de 12 ani (din clasa a VI-a), sub formă injectabilă i.m. Preparate disponibile: **Cervarix®** și **Silgard®**.

16.2.1.3. VACCINURI BACTERIENE COMBINATE CU VACCINURI VIRALE

~ **Hexavac®**. Produs injectabil în seringi preumplute. Conține anatoxină difterică, anatoxină tetanică, antigen pertussis, antigen din virus hepatitic B, virus poliomielitic inactivat, antigen polizaharidic din *Haemophilus influenzae.*

~ **Infanrix-IPV + Hib**. Conține anatoxină difterică, anatoxină tetanică, antigen pertussis acelular, virus poliomielitic inactivat, antigen din *Haemophilus influenzae* tip b.

~ **Tetract HiB**. Conține antigen polizaharidic din *Haemophilus influenzae,* anatoxină difterică, anatoxină tetanică, antigen din *Bordetella pertussis.*

~ **Pentact HiB**. Aceeași compoziție ca Tetract HiB + virus poliomielitic inactivat.

~ **Pentaxim**. Suspensie injectabilă. Conține anatoxină difterică, anatoxină tetanică, antigen din Bordetella pertussis acelular, virus poliomielitic inactivat și antigen din *Haemophilus influenzae* tip b conjugat.

Alte vaccinuri profilactice au indicație de administrare cu ocazia deplasărilor la distanță, în zone de risc (vaccin împotriva holerei, împotriva febrei galbene etc.) sau în împrejurări speciale (vaccinul rabic).

16.2.2. VACCINURI TERAPEUTICE

Aceste vaccinuri se folosesc în scop curativ, în boli cu etiologie infecțioasă, având specificitate strictă pentru formarea de anticorpi față de agentul patogen (inactivat) pe care îl conțin. Notăm dintre ele **Vaccin piocianic polivalent** (Institutul Cantacuzino):

16.2.3. VACCINURI PROFILACTICE CU ACŢIUNE DE STIMULARE NESPECIFICĂ

A se vedea cap. 18 – IMUNOMODULATOARE

Notă importantă. Toate vaccinurile, fiind produse degradabile, vor fi păstrate în frigider la temperatura de +2°C până la + 8°C, FĂRĂ a fi congelate şi vor fi ferite de lumină. Transportul lor se va face în lăzi frigorifice. Dizolvantul se poate păstra la temperatura camerei şi dizolvarea se face imediat înaintea administrării.

Tabelul 16.2. Calendarul vaccinărilor (imunizărilor active) obligatorii la copii

Vârsta	Pentru profilaxia cărei boli	Tipul vaccinului	Preparate	Mod de administrare şi observaţii
La 24 ore de la naştere	Profilaxia hepatitei virale tip B (I doză)	Virus hepatitic tip B recombinant	Engerix B®; Engerix Pediatric; Recombivax Hb®	Intramuscular în treimea medio-laterală a coapsei
La 4-5 zile	Profilaxia tuberculozei	B.C.G. (= bacil Calmette-Guérin) = bacil tuberculos bovin atenuat	Vaccin B.C.G. liofilizat.	Numai la NN cu greutatea peste 2 500 g. Inoculare intradermică în regiunea deltoidiană stângă
La vârsta de două luni, sub formă de campanii primăvara şi toamna. Se folosesc seringi diferite pentru fiecare vaccin şi locuri de injectare diferite	Profilaxia hepatitei virale tip B (a II-a doză)	Virus hepatitic tip B recombinant	Aceleaşi ca la prima doză (care a fost efectuată la 24 ore de la naştere)	i.m. în coapsă
	Profilaxia difteriei, tetanosului şi a tusei convulsive	Vaccin combinat diftero-tetano-pertussis.	Vaccin D.T.P.(diftero-tetano-pertussis) adsorbit	i.m. în coapsă
		Vaccin combinat diftero-tetano-pertussis acelular	Infanrix®	Produs GlaxoSmithKline. i.m. profund
	Profilaxia poliomielitei (I doză)	Vaccin poliomielitic oral trivalent cu virus atenuat	V.P.O.T. (vaccin poliomielitic oral trivalent)	Picături pe gură
		Vaccin poliomielitic inactivat	V.P.I.	s.c. sau i.m.
	Variantă combinată incluzând profilaxia difteriei, tetanosului, tusei convulsive, poliomielitei şi a infecţiilor cu *Haemophilus influenzae* tip b	Vaccin combinat pentavalent difteric, tetanic, pertussis acelular, poliomielitic inactivat şi *Haemophilus influenzae* tip b conjugat	Pentaxim ™	Produs Aventis Pasteur
			Infanrix-IPV +Hib	Produs GlaxoSmithKline
	Variantă combinată incluzând toate vaccinările de la vârsta de două luni	Vaccin combinat hexavalent diftero-tetano-pertussis acelular-hepatitic B recombinant-poliomielitic inactivat-*Haemophilus influenzae* tip b.	Infanrix hexa	Produs GlaxoSmithKline

Continuare tabelul 16.2.

La 4 luni	Profilaxia difteriei, tetanosului și a tusei convulsive (a II-a doză)	La fel ca la două luni	Vaccin D.T.P adsorbit	i.m.
			Infanrix®	i.m. profund
	Profilaxia poliomielitei (a II-a doză)	La fel ca la două luni	V.P.O.T.	Picături pe gură
			V.P.I. (v. la vârsta de două luni)	s.c. sau i.m.
	Variantă	Vaccin combinat pentavalent (v. la două luni)	Infanrix-IPV-Hib	
La 6 luni	Profilaxia hepatitei virale tip B (a III-a doză)	La fel ca la două luni	La fel ca la două luni	
	Profilaxia difteriei, tetanosului și tusei convulsive (a III-a doză)	La fel ca la două luni	Vaccin D.T.P. adsorbit	
			Infanrix®	i.m. profund
	Profilaxia poliomielitei (a III-a doză)	La fel ca la două luni	V.P.O.T.	Picături pe gură
			V.P.I. (v. la vârsta de două luni)	s.c. sau i.m.
	Variantă combinată	Vaccin combinat pentavalent (v. la două luni)	Infanrix-IPV + Hib (v. la două luni)	Trebuie efectuată separat profilaxia hepatitei virale tip B, nefiind conținută în vaccin
	Variantă combinată	Vaccin combinat hexavalent (v. la 2 luni)	Infanrix hexa (v. la 2 luni)	Conține toate vaccinurile necesare pentru această etapă
La 9-11 luni	Profilaxia rujeolei	Virus rujeolic omorît sau viu atenuat	Vaccin rujeolos	
	Profilaxia rubeolei	Virus rubeolic omorât sau viu atenuat	Rudivax® (conține virus rubeolic viu atenuat)	Este preferabilă vaccinarea după vârsta de 1 an
	Variantă incluzând profilaxia rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice	Vaccin combinat conținând virus rujeolic, virus rubeolic, virus urlian	Trimovax®	Doză unică s.c. sau i.m.
(La 12 luni variantă, dacă nu s-a vaccinat la 9-11 luni)	Variantă (în locul vaccinării nefectuate la 9-11 luni) pentru profilaxia rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice	Vaccin combinat trivalent conținând virus rujeolic, virus rubeolic, virus urlian	Priorix®	s.c. sau i.m. Rapel la vârsta de șapte ani
La 12 luni	Profilaxia difteriei, tetanosului, tusei convulsive (a IV-a doză)	La fel ca la două luni	Vaccin D.T.P. adsorbit (v. la 2 luni)	
	Profilaxia poliomielitei (a IV-a doză)	La fel ca la două luni	V.P.O.T. (v. la vârsta de două luni)	
	Variantă combinată	Vaccin combinat pentavalent (la fel ca la vârsta de două luni)	Infanrix-IPV-Hib (v. la două luni)	

Continuare tabelul 16.2.

La 30-35 luni	Profilaxia difteriei, tetanosului, tusei convulsive (a V-a doză)	La fel ca la două luni	Vaccin D.T.P. adsorbit (v. la două luni)	
La 7 ani (în clasa I elementară, în campanii şcolare)	Profilaxia difteriei şi tetanosului	Vaccin combinat diftero-tetanic (bivaccin)	Vaccin diftero-tetanic adsorbit	
	Profilaxia rujeolei (a II-a doză)	Virus rujeolic viu atenuat	Vaccin rujeolos	
La 9 ani (în campanii şcolare)	Profilaxia poliomielitei (a V-a doză)	La fel ca la două luni	V.P.O.T. (v. la două luni)	
La 13 ani (în campanii şcolare)	Profilaxia tuberculozei (a doua doză)	La fel ca la 4-5 zile	Vaccin B.C.G. (v. la 4-5 zile de la naştere)	Se efectuează numai dacă IDR la PPD 2 u. este negativă. Dacă papula formată după 72 ore depăşeste 10 mm, vaccinarea BCG este contraindicată.
La 14 ani (în campanii şcolare)	Profilaxia difteriei şi tetanosului	Vaccin combinat diftero-tetanic (bivaccin)	Vaccin diftero-tetanic adsorbit	
	Profilaxia rubeolei	Vaccin rubeolic viu atenuat	Monovaccin rubeolic	Numai la fetiţe

17. ANTINEOPLAZICE (MEDICAMENTE ANTICANCEROASE)

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

ADN = acid de(z)oxiribonucleic = acid nucleic format dintr-o macromoleculă bicatenară [două lanţuri helicoidale gigante antiparalele (adică având polaritate opusă) de nucleotide], având forma comparabilă cu o scară în spirală. Barele lungi şi răsucite ale acestei scări sunt formate din schelete de de(z)oxiriboză + acid fosforic, iar numeroasele trepte sunt alcătuite din perechi de baze purinice şi pirimidinice unite prin legături de hidrogen.

Alopecie = căderea părului pe o zonă mai întinsă. Poate fi definitivă sau – în cazul citostaticelor – reversibilă după terminarea curelor.

Anticorpi monoclonali = proteine având calitatea de a reacţiona în mod specific cu antigenele care le-au declanşat apariţia şi care provin dintr-o singură clonă (populaţie celulară) de limfocite B. Sunt utilizaţi în diferite teste imunologice (testul ELISA, teste de imunofluorescenţă, teste radioimune), dar şi în terapeutică, pentru neutralizarea acestor antigene.

ARN = acid ribonucleic = acid nucleic cu structură monocatenară, cu multiple funcţii în transmiterea caracterelor ereditare. Se deosebeşte de ADN prin faptul că pentoza din moleculă este riboza [în loc de de(z)oxiriboză], iar baza pirimidinică este uracilul (în loc de timină).

Cobalt (Co) = element metalic al cărui izotop radioactiv (^{60}Co) este folosit în terapia de iradiere a tumorilor maligne.

Clonă = 1) Descendent genetic identic al unui singur organism, realizat prin reproducere asexuată naturală sau artificială. 2) Cultură de celule provenind de la o singură celulă. 3) Sau grup de gene reproduse prin tehnologia de ADN recombinant.

Depresie medulară = mielodepresie = scăderea până la dispariţie a producerii de celule sangvine în măduva hematopoietică (situată în oasele late, oasele scurte şi epifizele oaselor lungi). Se caracterizează prin leucopenie cu neutropenie, trombocitopenie şi anemie, oricare dintre acestea putând lua forme extrem de severe.

Granulomatoza Wegener → Cap. 18 – IMUNOMODULATOARE.

Grefă = implantarea la o persoană a unui fragment de țesut viu sau a unui organ funcțional, prelevat de la ea însăși sau de la un alt individ cu care este compatibilă. E sinonim cu transplant.

LAL = leucemie acută limfoblastică = boală de sânge produsă prin proliferarea malignă a celulelor limfocitare tinere atipice (limfoblaști), acestea apărând în număr mare în măduva osoasă hematopoietică și în sânge.

LAM = leucemie acută mieloblastică = boală hematologică produsă prin proliferarea malignă a celulelor tinere din seria mieloidă (mieloblaști), acestea apărând în număr mare în măduva hematopoietică și în sânge. Există șapte forme citologice de LAM.

LES = lupus eritematos sistemic (diseminat) = boală de colagen cu substrat imunologic, în care există manifestări din partea a numeroase structuri și organe: erupții cutanate, artropatii, adenopatii, nefropatii, manifestări cardiace, febră. În sânge se constată anticorpi față de diferite celule și componente ale acestora.

LGC = leucemie granulocitară cronică = boală hematologică malignă în care există o proliferare importantă a celulelor polimorfonucleare neutrofile (granulocite neutrofile), cu creșterea impresionantă a numărului lor in sânge.

LMH = limfom malign hodgkinian = proliferare malignă a sistemului limfatic, caracterizată clinic prin adenopatii tumorale, iar histopatologic, prin celule Reed-Sternberg constatate prin biopsie ganglionară.

LMNH = limfom malign nehodgkinian = proliferare malignă a sistemului limfatic cu afectarea mai multor ganglioni și structuri limfatice, însoțită de invadarea și a altor structuri și organe (oase, ficat, intestin, măduva hematopoietică, sistem nervos etc.). La examenul histopatologic se constată diferite tipuri de celule maligne.

Marker = caracteristică sau probă de laborator care permite identificarea unei afecțiuni morbide, fiind strict specifică pentru aceasta.

Mitoză = cariokineză = diviziune cariokinetică = diviziune celulară care se desfășoară în mai multe faze, incluzând și participarea cromozomilor.

Mycosis fungoides = formă cutanată a limfomului malign nehodgkinian cu celule T, prezentând o erupție polimorfă, uneori cu ulcerații ale pielii. Evoluție fatală.

Neoplasm, neoplazie = boală canceroasă.

Nucleotide = molecule organice formate din unirea unui nucleozid cu acidul fosforic. Poartă denumirea derivată după nucleozidul din compoziție: adenilat, guanilat, ciridilat, uridilat. Nucleotidele sunt moleculele care – asociindu-se în număr foarte mare, alături de alte substanțe – stau la baza structurii acizilor nucleici.

Nucleozide = molecule organice formate dintr-o bază purinică (adenină sau guanină) plus de(z)oxiriboză (care este o pentoză); sau dintr-o bază pirimidinică (citozină, uracil, timină) plus de(z)oxiriboză. Nucleozidele poartă denumirea derivată după baza din compoziție: adenosină, guanosină, citidină, uridină. Prin unirea cu o moleculă de acid fosforic, din nucleozide se formează nucleotidele.

Sarcom Kaposi = tip de cancer caracterizat prin apariţia concomitentă de formaţiuni tumorale nodulare în piele şi în unele organe interne.

Sclerodermie → Cap. 18 – IMUNOMODULATOARE.

Topoizomeraza = enzimă care participă la mobilizarea şi replicarea ADN în cursul diviziunii celulare.

Transplant → grefă.

x
x x

17.1. CITOSTATICE (SUBSTANŢE CITOTOXICE) [L 01]

Domeniul citostaticelor – medicamente anticanceroase – a cunoscut în ultimele două decenii o deosebită dezvoltare. Dată fiind incidenţa ridicată a bolilor neoplazice, cercetarea medicală s-a axat permanent pe această clasă de agenţi terapeutici, ajungându-se la o mare diversitate de preparate, fiecare având o sferă de indicaţii precise, majoritatea fiind totuşi utilizabile la mai multe tipuri de neoplazii. Clasificarea citostaticelor se face după modul de acţiune asupra celulelor atipice maligne, existând mai multe grupe (a se vedea mai jos). Trebuie subliniat faptul că au fost concepute, pentru fiecare tip de cancer, anumite protocoale terapeutice bine precizate, în care se folosesc concomitent sau secvenţial mai multe citostatice, realizându-se cure repetate de polichimioterapie antineoplazică, cu durată variabilă. De notat că, la majoritatea citostaticelor, doza se calculează pe m^2 de suprafaţă corporală şi doar la câteva dintre ele pe kg/corp de greutate. Alături de citostatice, aceste cure includ şi alţi agenţi terapeutici sau procedee terapeutice: glucocorticoizi; medicamente care să anihileze unele reacţii adverse intense ale citostaticelor (stimulente ale coloniilor granulocitare din măduva hematopoietică, antiemetice); medicamente protectoare faţă de reacţiile adverse importante; diferite preparate antianemice; transfuzii cu preparate hematologice (concentrat eritrocitar, concentrat trombocitar); terapie de iradiere cu cobalt radioactiv (^{60}Co) etc. Numai prin aplicarea strictă a unor asemenea protocoale, în toată complexitatea lor, au putut fi posibile vindecări sau remisiuni de ani de zile în bolile proliferative maligne. Trebuie însă menţionat şi numărul mare de reacţii adverse ale acestor medicamente, unele chiar punând în pericol viaţa bolnavului!

MECANISMELE GENERALE DE ACŢIUNE ALE CITOSTATICELOR

Unele citostatice intervin asupra celulelor canceroase în diferite faze ale ciclului de viaţă celular. Aceste faze sunt desemnate, în ordinea lor succesivă, prin simbolurile G_1, S, G_2 şi M.

Tabelul 17.1, Clasificarea citostaticelor [L 01]

	Grupa	Subgrupa	D.C.I.	Denumiri comerciale
CITOSTATICE (CITOTOXICE)	Agenți alchilanți	Derivați de azot-mustar	Mecloretamină (mustargen)	
			Ciclofosfamidă	Endoxan®
			Ifosfamidă	Holoxan®
			Clorambucil	Leukeran®
			Melphalan	Alkeran®
		Alchilsulfonați	Busulfan	Myleran®
		Derivați de nitrosouree	Fotemustin	Mustophoran®
			Lomustine	
		Triazene	Procarbazină	Natulan®
			Dacarbazină	Dacarbazin; Daltrizen®; Déticène®
	Antimetaboliți	Analogi ai acidului folic	Metotrexat	Antifolan®
		Analogi ai bazelor purinice	6-mercaptopurină	Purinethol®
			6-tioguanină	Lanvis®
			Fludarabină	Fludara®
		Analogi ai bazelor pirimidinice	Citozin-arabinozid	Cytarabine; Alexan®; Aracityne®; Cytosar®
			5-fluorouracil	Fluorosindan®
	Alcaloizi vegetali	Din *Vinca rosea*	Vincristină	Sindovin®; Oncovin®
			Vindesină	Eldisin®
		Derivați semisintetici	Vinorelbin	Vinorelbin Actavis
		Derivați de podofilotoxină	Etopozid	Sintopozid®; Vepesid®
		Taxani	Paclitaxel	Sindaxel®
	Antibiotice citotoxice	Antracicline	Doxorubicină	Adriblastine®; Sindroxocin®
			Epirubicină	Farmorubicină®
			Idarubicină	Zavedos®
			Mitoxantron	Novantron®; Onkotron®
		Alte antibiotice citotoxice	Actinomicină D (dactinomicină)	Cosmegen®; Lyovac®
			Bleomicină	Bleocin®
			Mitomicină	Mutamycin®
	Compuși platinați		Carboplatin	Carboplatin Teva®
			Cisplatin	Sinplatin®
	Anticorpi monoclonali		Bevacizumab	Avastin®
			Cetuximab	Erbitux®
			Rituximab	Mabthera®
	Enzime ale aminoacizilor celulari		(L-) asparaginază	Asparaginase; Elspar®
			Erwinază	Erwinase®
	Citostatice cu diferite alte mecanisme de actiune	Hidroxicarbamide	Hidroxiuree	Hydrea®
			Imatinib	Glivec®
			Irinotecan	Irinotesin®

G_1 [de la *gap* (lb. engl.) = spaţiu gol, gaură] : faza în care nu are loc nicio replicare a ADN. În această fază acţionează enzimele care descompun asparagina (un aminoacid vital pentru celula malignă) : asparaginaza şi erwinaza.

S [de la *synthese* (lb. engl.)] : faza în care se desfăşoară sinteza macromoleculelor proteice din celulă. Aici intervin antimetaboliţii (analogii), care acţionează pe baza asemănării cu unele substanţe participante la sinteza nucleoproteinelor din celula canceroasă. Substituindu-se acestor substanţe, antimetaboliţii distrug celula malignă. Din categoria lor fac parte:

~ analogi ai acidului folic: metotrexat (Antifolan®);

~ analogi ai bazelor purinice (bazele purinice sunt adenina şi guanina): 6-mercaptourină (Purinethol®); 6-tioguanină (Lanvis®); fludarabină (Fludara®);

~ analogi ai bazelor pirimidinice (bazele pirimidinice sunt citozina, uracilul şi timina): citozin-arabinozid (Cytarabine, Cytosar®); 5-fluorouracil (Fluorosindan®).

Trebuie însă menţionat că analogii pot pătrunde şi în celulele sănătoase (în special în cele din măduva osoasă hematopoietică), exercitându-şi şi asupra lor efectele destructive: produc – spre exemplu – depresie medulară cu scăderea dramatică a celulelor din sânge (leucocite, trombocite, eritrocite)!

G_2: a doua fază de repaus în activitatea intrinsecă a celulei. În această fază acţionează bleomicina.

M [de la *mithosis* (engl.)] : faza în care se produce mitoza (diviziunea celulară) în cele 4 stadii (profaza, metafaza, anafaza şi telofaza). Aici intervin alcaloizii din *Vinca rosea* (vincristina şi vinorelbina- derivat semisintetic al vinblastinei).

Toate aceste citostatice care acţionează în câte o fază a ciclului celular sunt „dependente de ciclu".

Alte citostatice sunt „independente de ciclu", acţionând prin mecanisme diferite. Astfel, agenţii alchilanţi (ciclofosfamidă, clorambucil, busulfan, procarbazină etc.) distrug celulele maligne prin introducerea unui radical alchil ($-C_nH_{2n+1}$) în moleculele de proteine şi nucleoproteine ale celulei canceroase.

PRINCIPALELE CITOSTATICE – CARACTERISTICI, FARMACOTERAPIE, FARMACOTOXICOLOGIE

17.1.1. AGENŢI ALCHILANŢI

Aceste substanţe au capacitatea de a introduce un radical alchil ($-C_nH_{2n+1}$) în moleculele organice ale proteinelor sau nucleoproteinelor din celula canceroasă, îndeosebi în macromolecula de ADN. Se realizează astfel depurinarea moleculei şi mitoza (diviziunea celulară) este blocată. Pe de altă parte, însă, asemenea substanţe pot avea şi reacţii adverse de falsă codare, prin introducerea

unei alte baze pirimidinice în locul celei normale, rezultând efecte mutagene (periculoase la femeia gravidă pentru făt, la acesta putând apărea malformații severe!). Grupa alchilanților include:

17.1.1.1. Derivați de azot mustar.

~ **Ciclofosfamidă (Endoxan®)**. Agent alchilant, derivat de azotiperită, folosit ca antineoplazic și ca imunosupresor. Administrare orală, i.v. sau în PEV. *Farmacoterapie:* este *indicat* în cancer de sân, ovarian, uterin; carcinom testicular; carcinom pulmonar cu celule mici; sarcom Ewing; neuroblastom; retinoblastom; LAL, LMH, LMNH, limfom Burkitt; mielom multiplu. Este folosit și ca imunosupresor în boli autoimune: artrita reumatoidă, LES, granulomatoza Wegener, sclerodermie, transplant de organe; sindrom nefrotic la copii. *Farmacotoxicologie:* produce mielodepresie importantă cu leucopenie marcată; poate apărea o cistită hemoragică severă, motiv pentru care este obligatorie asocierea în schema de tratament cu o substanță protectoare,- uromitexan (Mesna®); mai pot surveni grețuri, vărsături, ameteli, somnolență, psihoză depresivă. În rare cazuri, ciclofosfamida poate declanșa fenomene de mutageneză și carcinogeneză, urmate de neoplasme secundare.

~ **Ifosfamidă (Holoxan®)**. Medicament înrudit cu ciclofosfamida; ambele au un spectru oncostatic larg, fiind utilizate în numeroase malignități. Administrare în PEV. *Farmacoterapie:* este *indicat* în carcinomul bronșic, pancreatic, ovarian, endometrial; cancer mamar; tumori testiculare; sarcoame ale țesuturilor moi; LAL; LMNH. *Farmacotoxicologie:* aceleași *reacții adverse* și precauții ca la ciclofosfamidă.

~ **Clorambucil (Leukeran®)**. Administrare orală. *Farmacoterapie:* utilizat ca citostatic în afecțiuni maligne (carcinom mamar, ovarian, testicular; coriocarcinom; leucemie cronică limfoidă; LMH, LMNH); administrat ca imunosupresor în unele boli cu mecanism imun: macroglobulinemia Waldenström, sindrom nefrotic non-respondent la tratament. *Farmacotoxicologie. Reacții adverse:* grețuri, vărsături, diaree; mucosită bucală; leucopenie cu neutropenie, trombocitopenie, anemie; fibroză pulmonară; erupții cutanate; tulburări neurologice.

17.1.1.2. Alchilsulfonați

~ **Busulfan (Mileran®)**, având toxicitate electivă pentru granulocitopoieză, are *indicație terapeutică* în leucemia granulocitară cronică. Este și component al programului mieloablativ (care distruge măduva hematopoietică) de condiționare pentru transplant medular. Administrare *per os. Farmacotoxicologie:* ca *reacții adverse* poate produce: tulburări cardiace; ameteli, stări confuzionale; depresie medulară cu leucopenie, trombocitopenie și anemie; grețuri, vărsături, diaree; mucosită bucală.

17.1.1.3. Derivaţi de nitrosouree

~ **Fotemustină (Mustophoran®)**, cu administrare în PEV şi **lomustină,** cu administrare *per os*). Aceste citostatice traversează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică, având *indicaţii* în tumori cerebrale şi localizări meningeale ale hemopatiilor maligne (leucemii) precum şi în melanomul malign diseminat. *Farmacotoxicologie:* pot produce hipotensiune arterială; tahicardie, ameţeli, ataxie, greţuri, vărsături, diaree; depresie medulară cu leucopenie şi trombocitopenie; efecte toxice hepatice.

17.1.1.4. Triazene

~ **Procarbazină (Natulan®)**, citostatic administrabil *per os.*

~ **Dacarbazină (Daltrizen®)**, administrabil i.v. Ambele acţionează prin blocarea sintezei acizilor nucleici şi a proteinelor din anumite celule canceroase, având *indicaţie* limitată la limfoamele maligne hodgkiniene; dacarbazina este utilizată în plus în melanomul malign şi sarcoame ale ţesuturilor moi. *Reacţii adverse:* sunt citostatice foarte emetizante şi hepatotoxice.

17.1.2. ANTIMETABOLIŢI (ANALOGI)

Aceştia acţionează pe baza unor structuri chimice asemănătoare cu unele substanţe din celule, substituindu-se fie unor componente vitale pentru celula malignă (cum ar fi acidul folic, necesar sintezei de acizi nucleici), fie unor molecule de baze purinice sau baze pirimidinice din care se formează ADN-ul celular [→Fig. 20]. Includ:

17.1.2.1. Analogi ai acidului folic

Substituindu-se acidului folic, aceste substanţe împiedică sinteza unor nucleotide, blocând, deci, şi sinteza ADN din celula canceroasă. Din această grupă fac parte:

~ **Metotrexat (Antifolan®)**. Este unul dintre puţinele citostatice care se pot administra pe toate căile: per os, i.m., i.v., în PEV [ca supradoză *(high dosis)*] şi i.t. *Indicaţii*: LAL, meningoză leucemică (administrare i.v. şi i.t.), LMNH, cancere epidermoide ale capului şi gâtului, cancer pulmonar cu celule scuamoase şi celule mici, cancer gastric, cancer testicular, osteosarcom, coriocarcinom gestaţional. În plus, este utilizat şi ca imunosupresor în boli cu mecanism imun (poliartrita reumatoidă, LES, psoriazis). În cazul dozelor foarte mari, se asociază obligatoriu, ca medicament de protecţie, folinat de calciu (Leucovorin®). *Farmacotoxicologie.* Importante *reacţii adverse*: depresie medulară cu leucopenie severă, trombocitopenie şi anemie; greţuri, vărsături, ulceraţii gastrointestinale cu sângerări; mucosită bucală cu afte şi ulceraţii; efecte hepatotoxice până

la apariţie de subicter; afectare renală cu creşterea azotemiei; dismenoree, sterilitate; alopecie, erupţii cutanate; în unele cazuri de administrare i.t. cefalee, hemipareză, convulsii.

17.1.2.2. Analogi ai bazelor purinice

Având o structură asemănătoare hipoxantinei, acţionează substituindu-se bazelor purinice (care sunt adenina şi guanina), necesare celulei maligne pentru formarea de nucleotide din care să sintetizeze acizii nucleici. Împiedică astfel formarea acestora [→ Fig. 20]. Cuprind:

~ **6-mercaptopurină (Purinethol®)**. Administrare orală. *Indicaţii:* LAL; LAM; LCG. *Reacţii adverse:* depresie medulară cu leucopenie şi trombocitopenie; efecte toxice asupra ficatului; greţuri, vărsături.

~ **6-tioguanină (Lanvis®)**. Administrare orală. Aceleaşi *indicaţii* şi aceleaşi *reacţii adverse* ca purinetolul.

17.1.2.3. Analogi ai bazelor pirimidinice

Având structura asemănătoare unor baze pirimidinice, acţionează substituindu-se acestora şi, astfel, celula canceroasă nu îşi mai poate sintetiza nucleotidele din care urmează să se formeze acizii nucleici.

~ **Citozin-arabinozid (Cytarabină; Cytosar®; Alexan®)**. Având structură asemănătoare citidinei (care este nucleozid pirimidinic), împiedică sinteza ADN în celula malignă. Administrare i.v., s.c. şi i.t. (***Atenţie:*** intratecal numai după dizolvare în ser fiziologic; este unul dintre puţinele medicamente permise pe această cale!). Indicaţii: LAL, LAM, LGC în faza blastică, LMNH. *Farmacotoxicologie. Reacţii adverse.:* depresie medulară cu leucopenie, trombocitopenie (severe!) anemie; greţuri, vărsături, diaree; mucozită bucală; poate apărea un sindrom specific constând din febră + erupţie cutanată + dureri musculare, osoase şi toracice + conjunctivită.

~ **5- fluorouracil (Fluorosindan®)**. Fiind analog al uracilului (bază pirimidinică esenţială pentru sinteza ARN în celula malignă), se substituie acestuia în nucleotidul corespunzător, blocându-l. Administrare i.v. *Farmacoterapie:* este *indicat* în cancer gastric, de colon, rectal, pancreatic, mamar, cerebral, hepatic, pulmonar, al vezicii urinare; cancere ale pielii. *Farmacotoxicologie.* Poate produce – *ca reacţii adverse* – depresie medulară cu leucopenie, trombocitopenie, anemie; greţuri, vărsături, diaree; mucozită bucală; alopecie, diverse erupţii cutanate.

17.1.3. ALCALOIZI VEGETALI

~ **Vincristină (Oncovin®)**, alcaloid din *Vinca rosea.* Acţionează fixându-se pe microtubulii din fusul celular, în cursul cariokinezei din celula malignă. Diviziunea celulei este astfel blocată în metafază. Administrare strict i.v. ***Atenţie:***

scurgerea paravenoasă a substanței produce necroză locală importantă! Este ***cu desăvârșire interzisă*** administrarea i.t. (efect letal!). *Reacții adverse:* depresie medulară cu leucopenie; neuropatie periferică; constipație; alopecie reversibilă.

~ **Vinorelbin,** derivat semisintetic al vinblastinei (alcaloid cu origine tot din *Vinca rosea*). Administrare i.v. *Indicații*: carcinom pulmonar fără celule mici, cancer mamar metastatic.

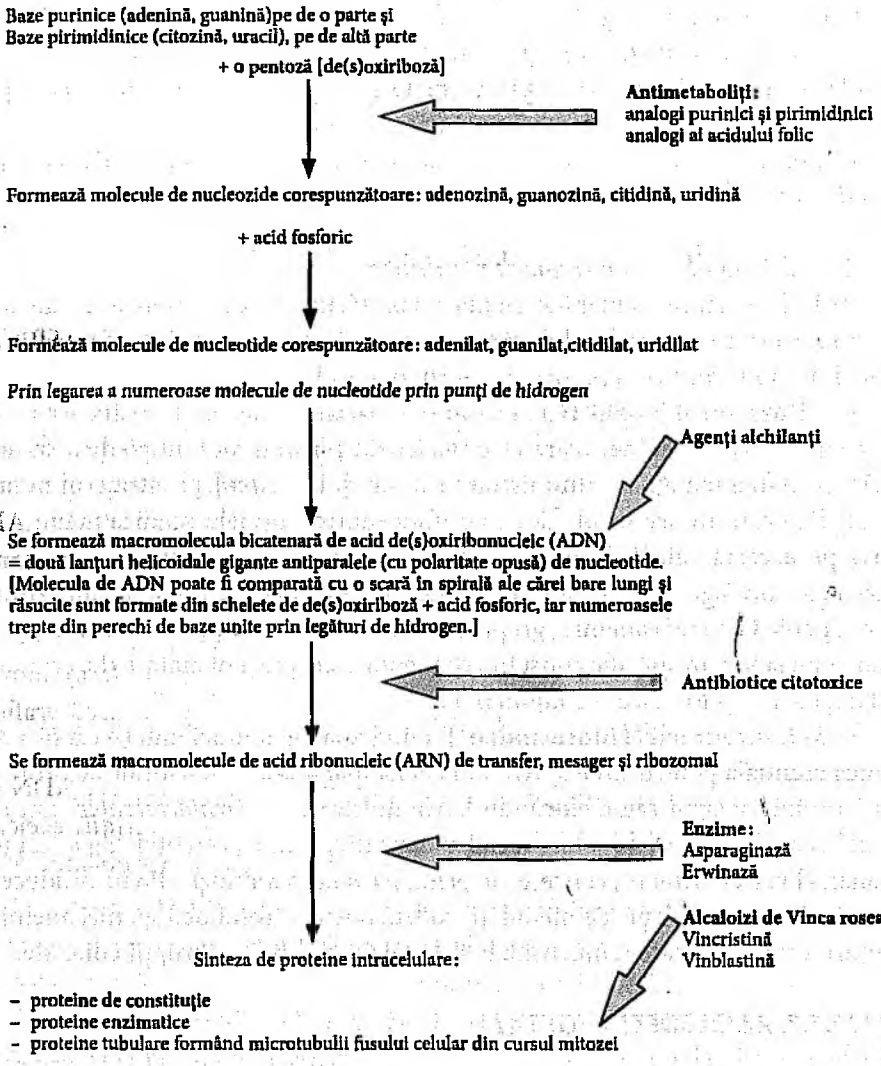
Baze purinice (adenină, guanină)pe de o parte și
Baze pirimidinice (citozină, uracil), pe de altă parte
+ o pentoză [de(s)oxiriboză]
Antimetaboliți:
analogi purinici și pirimidinici
analogi ai acidului folic
Formează molecule de nucleozide corespunzătoare: adenozină, guanozină, citidină, uridină
+ acid fosforic
Formează molecule de nucleotide corespunzătoare: adenilat, guanilat,citidilat, uridilat
Prin legarea a numeroase molecule de nucleotide prin punți de hidrogen
Agenți alchilanți
Se formează macromolecula bicatenară de acid de(s)oxiribonucleic (ADN)
= două lanțuri helicoidale gigante antiparalele (cu polaritate opusă) de nucleotide.
[Molecula de ADN poate fi comparată cu o scară în spirală ale cărei bare lungi și răsucite sunt formate din schelete de de(s)oxiriboză + acid fosforic, iar numeroasele trepte din perechi de baze unite prin legături de hidrogen.]
Antibiotice citotoxice
Se formează macromolecule de acid ribonucleic (ARN) de transfer, mesager și ribozomal
Enzime:
Asparaginază
Erwinază
Alcaloizi de Vinca rosea:
Vincristină
Vinblastină
Sinteza de proteine intracelulare:
- proteine de constituție
- proteine enzimatice
- proteine tubulare formând microtubulii fusului celular din cursul mitozei

Fig. 20. Formarea macromoleculelor de acid de(s)oxiribonucleic (ADN) și de acid ribonucleic (ARN) în celule. Săgețile mai groase indică nivelul de acțiune a unor citostatice în cursul acestui proces.

~ **Etopozid (Sintopozid®; Vepesid®)**, derivat semisintetic de podofilotoxină (citotoxic de origine vegetală). Acţionează ca agent toxic asupra fusului celular în cursul mitozei, inhibând intrarea în profază a celulelor tumorale. Acţionează şi asupra topoizomerazei II şi, în plus, împiedică sinteza ADN. Administrare în PEV. *Indicaţii*: carcinom pulmonar cu celule mici, neoplasm mamar, tumori testiculare, coriocarcinom placentar, sarcom Kaposi (care apare asociat cu SIDA), LAL, LMNH. *Farmacotoxicologie:* poate produce depresie medulară cu trombocitopenie, greţuri şi vărsături, alopecie reversibilă.

~ **Teniposid (Vumon®)**. Agent antineoplazic şi imunomodulator. Administrare în PEV. *Indicaţii:* tumori cerebrale (glioblastom, astrocitom, ependimom); papilom al vezicii urinare; LMH, LMNH. *Reacţii adverse:* depresie medulară cu leucopenie şi trombocitopenie; greţuri, vărsături; alopecie; hipotensiune arterială; neuropatie.

17.1.4. ANTIBIOTICE CU ACŢIUNE CITOTOXICĂ

Acţionează prin blocarea sintezei de ADN şi producerea de aberaţii cromozomiale în celula canceroasă. Cuprind următoarele antracicline:

~ **Doxorubicină (Adriblastin®)**. Inhibitor al acizilor nucleici. Administrare i.v., dar şi local intravezical, în cancerul superficial de vezică urinară. Indicaţii: carcinom mamar, ovarian, gastric, hepatic, bronşic, vezical, prostatic, tiroidian; sarcom osteogenic, sarcom Ewing; nefroblastom, neuroblastom; LAL, LAM, LMH, LMNH; mielom multiplu. *Farmacotoxicologie.* Numeroase şi importante *reacţii adverse:* depresie medulară cu leucopenie şi trombocitopenie (severe!); greţuri, vărsături, diaree; hiperuricemie cu nefropatie uratică până la insuficienţă renală; cardiomiopatie toxică cu insuficienţă cardiacă (necesită monitorizarea funcţiei cardiace pe toată durata tratamentului: ECG, echocardiografie); mucozită bucală cu afte şi ulceraţii; alopecie.

~ **Epirubicină (Farmorubicin®)**. Acţionează legând molecula de ADN pe care o blochează. Administrare în PEV şi instilaţii vezicale. *Indicaţii*: aceleaşi cu ale doxorubicinei. *Farmacotoxicologie*: asemănătoare cu doxorubicina, fiind însă cardiotoxică în mai puţine cazuri. Monitorizarea cardiacă rămâne totuşi obligatorie şi la curele de citostatice care conţin epirubicină.

~ **Idarubicină (Zavedos®)**. Agent citotoxic şi antimitotic, interferează cu topoisomeraza II (care este o enzimă necesară pentru mobilizarea şi replicarea ADN în diviziunea celulei maligne). Administrare i.v. *Indicaţii*: LAL, LAM. *Reacţii adverse*: asemănătoare cu ale doxorubicinei, remarcându-se în special toxicitatea ridicată pentru miocard, ceea ce poate duce la insuficienţă cardiacă congestivă letală!

~ **Mitoxantron (Novantron®; Onkotrone®).** Administrare i.v. lent sau în PEV; se poate instila şi intrapleural, în doză mică şi diluat. Determină o coloraţie albastră-verzuie a urinei. *Indicaţii*: carcinom mamar, ovarian; carcinom hepatic primitiv; LAL, LAM, LMNH. *Reacţii adverse:* leucopenie severă; trombocitopenie; mucosită bucală; greţuri; vărsături.

În afară de antracicline, mai există şi **alte antibiotice citostatice:**

~ **Bleomicină.** Antibiotic citotoxic cu formulă extrem de complexă, acţionând în faza G_2 a ciclului celular. Administrare i.v. *Indicaţii* multiple: cancere cutanate, ale cavităţii bucale; carcinom maxilar, tiroidian, laringian, esofagian, pulmonar, uterin; LMH, LMNH. *Farmacotoxicologie. Reacţii adverse:* leucopenie; febră; greţuri, vărsături, diaree; fibroză pulmonară; modificări cutanate de tip sclerodermie; tulburări de micţiune.

~ **Dactinomicină (actinomicină D, Cosmegen®).** Administrare în PEV. ***Atenţie,*** extravazarea unei cantităţi – chiar mici – în cursul PEV produce necroza ţesuturilor din jur. *Indicaţii*: nefroblastom (tumoră Wilms), rabdomiosarcom, sarcom Ewing; carcinom de testicul, carcinom uterin. *Reacţii adverse:* depresie medulară cu anemie, leucopenie, trombocitopenie; greţuri, vărsături, diaree; mucosită bucală cu ulceraţii; hepatită toxică; alopecie; diferite erupţii cutanate; febră.

~ **Mitomicină (Mutamycin®).** Acţionează în fazele G_1 şi S ale ciclului celular. Administrare i.v. şi intravezical. *Indicaţii*: carcinom gastric, colonic, rectal, pancreatic, mamar; tumori ale vezicii urinare.

17.1.5. COMPUŞI PLATINAŢI

Aceştia interferează cu moleculele de ADN ale celulelor maligne, de care se leagă la fel ca agenţii alchilanţi, inhibând sinteza de ADN şi ARN. Cuprind:

~ **Cisplatin (Sinplatin®).** Acţionează ca alchilant bifazic, inhibând selectiv sinteza ADN, mai puţin pe cea a ARN. *Indicaţii:* cancer de testicul, prostată, ovar, col uterin, endometru, vezică urinară, esofag; osteosarcom, neuroblastom; LMNH. Toxicitate ridicată, având ca *reacţii adverse:* depresie medulară cu leucopenie, trombocitopenie, anemie; greţuri, vărsături; tulburări de vedere şi de auz; efecte nefrotoxice cu hiperuricemie şi scăderea clearance-ului creatininei. Administrare în PEV (după diluare în soluţie glucoză 5%). Înainte şi după administrare, pacienţii necesită hidratare intensă prin perfuzii endovenoase.

~ **Carboplatin.** Administrare în PEV. *Indicaţii*: carcinom bronşic, ovarian; tumori ale capului, gâtului, vezicii urinare şi testiculelor; neuroblastom. *Reacţii adverse:* mielodepresie cu leucopenie şi trombocitopenie; greţuri, vărsături; efecte toxice asupra rinichiului cu creşterea azotemiei şi scăderea clearance-ului la creatinină; neuropatii periferice; hipoacuzie.

17.1.6. ANTICORPI MONOCLONALI

Aceştia acţionează legându-se în mod specific de anumite antigene ale celulelor tumorale sau de receptori ai factorilor de creştere a unor ţesuturi. Din grupa lor fac parte:

~ **Bevacizumab (Avastin®).** Acţionează specific prin legarea de factorul de creştere endotelial vascular şi astfel micşorează vascularizarea tumorilor maligne, oprind creşterea lor. Administrare i.v. *Farmacoterapie:* este *indicat* în cancerul colonic sau rectal metastazat. *Farmacotoxicologie:* are *reacţii adverse* periculoase: perforaţie gastrointestinală; hemoragii; tromboembolii arteriale; HTA; sincopă.

~ **Cetuximab (Erbitux®).** Acţionează specific prin blocarea receptorului pentru factorul de creştere epitelială. Administrare în PEV. *Indicaţii:* cancer colorectal metastazat. *Reacţii adverse:* erupţii cutanate, hipertrichoză; conjunctivită; dispnee; creşteri ale valorii enzimelor hepatice în plasmă (AST, ALT, FAS).

~ **Rituximab (Mabthera®).** Acţionează specific legându-se de un antigen transmembranar situat pe limfocitele tip B. Administrare în PEV. *Farmacoterapie:* este utilizat în tratamentul limfoamelor maligne nehodgkiniene recidivante sau chimiorezistente. *Reacţii adverse:* febră, frisoane; vărsături; hipotensiune arterial; bronhospasm; leucopenie, trombocitopenie.

17.1.7. ENZIME ALE AMINOACIZILOR CELULARI

Prin scindarea unor aminoacizi vitali pentru celula tumorală, aceste enzime împiedică sinteza proteinelor din celulele maligne

~ **(L-) asparaginaza (Asparaginase; Elspar®).** Este o enzimă produsă de bacteria *Escherichia coli* şi are proprietatea de a hidroliza asparagina, un aminoacid important pentru sinteza proteinelor din celula malignă. *Indicaţii*: leucemia acută limfoblastică (LAL). *Farmacotoxicologie:* poate declanşa reacţii alergice extrem de intense, punând bolnavul în pericol; poate determina o pancreatită acută însoţită de hiperglicemie; tromboze vasculare; fenomene hemoragice; alterarea probelor funcţionale hepatice. Administrare i.m. sau i.v., dar injectarea dozei stabilite se face numai după testarea intradermică cu o cantitate mică de substanţă, foarte diluată.

~ **Pegasparaginaza (Onkaspar®).** Aceleaşi date ca la (l-)asparaginază, dar având o acţiune de durată mai lungă, se administrează la intervale mai rare.

~ **Erwinaza.** Este o asparaginază din *Erwinia chrysantemi.* Mecanism de acţiune asemănător asparaginazei, dar este mai puţin alergizantă. Administrare i.m.

17.1.8. CITOSTATICE CU DIFERITE MECANISME DE ACȚIUNE

~ **Hidroxicarbamidă (hidroxiuree; Hydrea®).** Inhibă desoxiribonucleaza, împiedicând astfel formarea ADN în celula tumorală. Administrare orală. *Indicații*: leucemia cronică granulocitară; carcinom ovarian; melanom.

~ **Acid all-transretinoic (Tretinoin; Diamalin®).** Este un derivat al vitaminei A (= retinol) și acționează prin inhibarea unei enzime cu rol în sinteza poliaminelor, interferând procesul de carcinogeneză. Administrare orală. *Indicații*: leucemia acută promielocitară (LAM tip M_3). *Reacții adverse*: asemănătoare hipervitaminozei A.

~ **Imatinib (Glivec®).** Acționează prin blocarea unei proteine anormale (Bcr-Abl), care apare în cazul disfuncțiilor genetice însoțite de apariția cromozomului „Philadelphia" (Ph). Acest cromozom rezultă dintr-o mutație genetică și are semnificație patologică, fiind markerul leucemiei granulocitare cronice. Glivecul este *indicat* în această boală (= LGC), în faza cronică, în faza accelerată și în criza blastică. Se administrează per os. *Farmacotoxicologie:* grețuri, vărsături, diaree; mialgii.

~ **Irinotecan (Irinotesin®).** Administrare în PEV. *Indicații*: cancer colorectal avansat. *Farmacotoxicologie: reacții adverse* de tip colinergic (congestia feței, transpirații, hipersalivație, lăcrimare, mioză, diaree); leucopenie cu neutropenie.

Atenție! Valabil pentru majoritatea citostaticelor: există posibilitatea rezistenței la unul sau mai multe citostatice *(multi-drug resistance = MRD),* fie condiționată genetic, fie dobândită. Acest fenomen explică lipsa de răspuns a unor cazuri de boli maligne la curele de chimioterapie repetate.

17.2. GHID DE PREGĂTIRE, PĂSTRARE ȘI ADMINISTRARE A UNOR CITOSTATICE INJECTABILE *(în atenția asistenților medicali)*

Dizolvarea și manipularea citostaticelor de către personalul medico-sanitar se va face cu echipament de protecție (mănuși, halat, mască, ochelari), deoarece există riscul apariției unor reacții alergice la persoanele care vin în contact repetat cu aceste substanțe. Suprafața de lucru pentru reconstituirea soluțiilor trebuie protejată cu pungi de plastic sau cu hârtie absorbantă. Dacă în dotarea serviciului există hotă special concepută pentru protecție, toate operațiunile cu citostatice se vor face sub această hotă. Înaintea preparării și injectării oricărui citostatic, trebuie consultat prospectul însoțitor emis de fabricant.

Tabelul 17.2. Dizolvarea, diluarea, administrarea şi stabilitatea (valabilitatea) unor citostatice injectabile

Citostaticul	Administrare i.v. în bolus	Administrare în perfuzie endovenoasă	Alte căi de administrare a soluţiilor injectabile	Perioada de stabilitate (valabilitatea de administrare) a soluţiilor reconstituite
Actinomicină D (= dactinomicină)	→ Dactinomicină			
Adriblastină® (= **doxorubicină**) *[flacoane cu pulbere liofilizată]*	NU, având efect necrozant asupra ţesuturilor.	Pulberea din flacon se dizolvă în câte 5 ml SF pentru fiecare 10 mg doxorubicină. Se diluează cu SF şi se administrează în PEV sau se injectează în tubul perfuzor al unei PEV deja montată.	Intravezical (pe cateter): se dizolvă în 25-50 ml SF la concentraţia de 1 mg substanţă/ml. Intraarterial: în perfuzie lentă. NU se administrează pe nicio altă cale!	Ferite de lumină, soluţiile reconstituite au stabilitate la temperatura camerei timp de 24 de ore; la frigider = 48 de ore.
Alexan (= **citozinarabinozid**) *[fiole cu soluţie injectabilă]*		Soluţia din fiolă se diluează cu SF sau SG 5%.	Intratecal: diluare NUMAI cu SF. Pentru unele forme este permisă adminstrarea s.c. sau i.m.	Soluţia diluată are stabilitate la frigider 24 de ore.
Antifolan (= **metotrexat**) *[flacoane cu liofilizat pentru soluţie injectabilă]*		Flaconul se dizolvă cu 2 ml apă distilată injectabilă. Apoi se diluează cu SF sau SG 5%.	Se poate administra i.m., i.t., intraarterial sau intratumoral	Soluţia preparată trebuie administrată imediat.
Asparaginase (= **L-asparaginase**) *[flacoane cu pulbere dizolvabilă]*	NU	Pulberea se dizolvă în 2-4 ml apă distilată injectabilă, introdusă încet pe peretele interior al flaconului pentru a nu se produce spumă. Dizolvarea se obţine prin rotirea uşoară a flaconului care NU se agită. Apoi se diluează în 250-500 ml SF. Durata perfuziei = câteva ore.	Se poate injecta i.m. soluţia-mamă, fără a se mai dilua.	Odată dizolvată, are stabilitate şase ore la temperatura camerei. ***Atenţie:*** înaintea administrării trebuie testată sensibilitatea (alergia) la asparaginază prin efectuarea unei intradermoreacţii cu soluţie diluată sau prin scarificarea cu o picătură pe piele.
Bleomicin (= **Bleocin**) *[fiole cu pulbere liofilizată]*	Se dizolvă în 5-20 ml SF sau SG 5%. Injectare i.v. lent.		Pentru administrare s.c. sau i.m., dizolvare în 5 ml SF (să rezulte cel mult 1 mg/ml). Intraarterial se administrează în bolus sau în perfuzie continua.	Se injectează imediat după dizolvare.

Continuare tabelul 17.2.

Carboplatin *[concentrat pentru soluție perfuzabilă]*	NU	Concentratul se diluează imediat înainte de administrare numai cu SG 5%, ca să rezulte o concentrație de 0,1 mg/ml.	NU	Chiar și în ambalajul original se păstrează la frigider. Va fi ferit de lumină. Se va administra imediat după preparare, flaconul fiind tot timpul învelit în hârtie neagră. După diluare are stabilitate cel mult opt ore la temperatura camerei.
Ciclofosfamidă *[pulbere liofilizată pentru soluție injectabilă]*	Se dizolvă un flacon de 200 mg în 10 ml SF sau SG 5%	Diluare cu SF sau SG 5%	Se poate administra i.m., intraarterial, intrapleural, intraperitoneal.	Soluția preparată se administrează în cel mult două ore.
Cisplatin *[pulbere liofilizată pentru soluție injectabilă]*		Se dizolvă cu 10 ml, apoi se diluează cu SF sau SG 5%.		Pe tot parcursul perfuziei, flaconul va fi protejat de lumină, fiind învelit în hârtie neagră
Citarabin (= citozinarabinosid)	→ Cytosar®			
Cosmegen® (= actinomicină D) *[flacon cu pulbere liofilizată]*	Se poate introduce și direct în bolus i.v.	Dizolvare în 1,1 ml apă distilată sterilă. Apoi diluare în SF sau SG 5%. Se poate introduce în tubul perfuzor, dacă este o PEV deja montată.	NU	
Cytosar® (= citarabin) *[flacon cu pulbere dizolvabilă]*	Se poate introduce direct i.v. i bolus.	Pulberea din flacon se dizolvă în solventul propriu anexat (care conține benzyl alcool) sau în SF	Se poate injecta s.c. ***Atenție:*** pentru administrare intrarahidiană (i.t.), dizolvarea se face NUMAI în SF.	După reconstituire, soluția este stabilă la temperatura camerei timp de 48 de ore.
Dacarbazină *[flacon cu pulbere liofilizată]*	Se dizolvă 100 mg substanță în 9,9 ml apă distilată injectabilă. Se introduce i.v. lent în decurs de 1 minut.	Se diluează în 250 ml SF sau SG 5%. Durata perfuziei = cca 30 minute.	NU	Chiar dacă este ambalat, va fi conservat la loc răcoros, ferit de lumină.

Continuare tabelul 17.2.

Dactinomicină (= Actinomicină D) *[flacon cu pulbere liofilizată]*		PEV lentă, după ce se diluează în SG 5% sau SF, astfel încât să se realizeze concentrația de 0,5 mg/ml. Sau se injectează în tubul perfuzor al unei PEV deja montate.	NU, fiind extrem de iritantă pentru țesuturi	
Daltrizen (= dacarbazină) *[liofilizat pentru soluție injectabilă]*	Reconstituire cu 20 ml apă distilată injectabilă. Injectare i.v. timp de un minut	După reconstituire se diluează în 250 ml SF sau SG 5%. Durata perfuziei = aproximativ 30 de minute.	NU	Chiar dacă este ambalat, va fi conservat la frigider, ferit de lumină.
Daunoblastina* (= daunorubicin) *[flacon cu pulbere dizolvabilă]*		PEV după diluare în SF sau se injectează în tubul perfuzor, dacă este o PEV deja montată.	NU	Soluția trebuie protejată de lumina solară. La temperatura camerei are stabilitate 24 ore; la frigider = 48 de ore.
Elspar* (= asparaginase) *[flacon cu pulbere liofilizată]*	Se reconstituie în 5 ml SF pentru10 000 u. asparaginase. Poate fi păstrat 8 ore dacă soluția rămâne clară.	După reconstituire se diluează cu SF sau SG 5%.	Pentru administrare i.m. se dizolvă flaconul în 2 ml SF.	Poate fi păstrat 8 ore, dacă soluția rămâne clară.
Endoxan* (= ciclofofamidă) *[pulbere pentrusoluție injectabilă i.v.]*	Se reconstituie în câte 5 ml SF pentru fiecare 100 mg ciclofosfamidă.	După reconstituire se diluează cu SF, SG 5% sau sol. Ringer până la un volum de maximum 500 ml. Durata perfuziei variază între 30 minute și 2 ore, în funcție de volum.	NU	Soluția reconstituită are stabilitate la frigider timp de 24 ore.
Epirubicin „Ebewe" *[concentrat pentru soluție injecabilă]*	NU	Pentru PEV se diluează în SF sau SG 5%	Se poate administra intravezical, diluat în SF. *Atenție*: NU se injectează i.m. nici s.c.; produce necroză tisulară!	În ambalajul original se păstrează la frigider. Soluțiile diluate se administrează imediat după preparare.
Erwinase*	NU	NU	Pentru administrare i.m. se dizolvă în 1-2 ml SF	Chiar dacă este în ambalajul original, se păstrează la frigider

Continuare tabelul 17.2.

Etoposid Sindan (= vepesid) *[soluție injectabilă 2%]*	NU	Pentru PEV se diluează în 250-500 ml SF sau SG 5%. Durata perfuziei = aproximativ 2 ore.	NU	În ambalajul original se conservă la temperatura camerei, la loc uscat, ferit de lumină (NU la frigider).
Farmorubicin dizolvare rapidă (= epirubicină) *[liofilizat pentru soluție injectabilă]*	NU	Se dizolvă în câte 5 ml apă distilată injectabilă pentru fiecare 10 mg farmorubicină. Apoi, pentru PEV, se diluează în SF	Se poate administra intravezical, diluată în SF. ***Atenție*: NU se injectează i.m. nici s.c. (este foarte caustică)**	Soluția reconstituită va fi ferită de lumină: la temperatura camerei este stabilă 24 de ore; la frigider = 48 de ore.
Fluorosindan® (= fluorouracil) *[soluție injectabilă]*	După reconstituire cu solventul din fiola asociată în ambalaj, se poate injecta direct i.v.	După reconstituire, pentru PEV se diluează în 250 ml SF, SG 5% sau 10%, sol. Ringer, sol. Hartmann sau Dextran în SG.	NU	În ambalajul original se conservă la temperatura camerei, ferit de lumină.
Holoxan® (= ifosfamidă) *[flacoane cu substanță uscată]*	NU	Soluția se reconstituie cu câte 12,5 ml pentru fiecare 500 mg ifosfamidă. Pentru PEV se diluează în 250 ml SF, SG 5% sau sol. Ringer. Durata perfuziei = 30-120 minute.	NU	Soluția preparată are stabilitate 24 de ore la frigider. În cursul tratamentului se va asocia obligatoriu cu uromitexan (Mesna).
Irinotesin® (= irinotecan) *[concentrat pentru soluție perfuzabilă]*	NU	Pentru PEV se diluează cu SG 5% (preferabil) sau cu SF, până la o concentrație finală între 0,12 mg/ml și 2,8 mg/ml. Durata perfuziei = 30-90 minute.	NU	Soluția preparată trebuie administrată imediat. Ea poate fi folosită în decurs de 24 ore de la preparare numai dacă este păstrată în hotă cu flux laminar.
L-asparaginază	→ Asparaginase			
Lyovac® (= actinomicină D; Cosmegen®)		→ Dactinomicină		
Mabthera® (= rituximab) *[concentrat pentru soluție perfuzabilă]*		Administrare în PEV, după diluare		

Continuare tabelul 17.2.

Metotrexat *[fiole injectabile și flacoane cu concentrat pentru preparat perfuzie]*	Administrarea în bolus i.v. este rareori indicată. Pentru dozele mari este obligatorie PEV de lungă durată.	Concentratele se diluează în SF, SG5% sau sol. Ringer-lactat la concentrația 1-2% și se distribuie în mai multe flacoane. PEV cu doze mari de metotrexat *(high dosis)* durează 24-36 de ore continuu.	Fiolele cu doze mici se pot administra i.m., intraarterial, intratecal (în terapie triplă, asociate cu citosinarabinosid și hidrocortizon hemisuccinat) și intraventricular.	Conservare la adăpost de lumină, la loc uscat și răcoros, chiar și în ambalajul original. Soluțiile diluate au stabilitate 24 ore la temperatura camerei . Imediat după terminarea perfuziilor cu doze mari, este obligatorie administrarea de calcium-folinat.
Mitoxantron	→ Novantron®			
Novantron® **(= mitoxantron)** *[flacoane cu concentrat injectabil]*	NU	Pentru PEV se diluează în cel puțin 50 ml SF sau SG 5%.	NU	Stabilitatea soluțiilor preparate = 24 de ore la frigider.
Oncovin® **(= vincristină)**	→ Vincristină			
Onkotron® **(= mitoxantron)** *[flacoane cu soluție injectabilă]*	Se poate injecta i.v. lent (timp de 5 minute)	Pentru PEV se diluează în SF sau SG 5%. Durata perfuziei = 15-30 minute.	Se poate administra intrapleural, diluat în SF și instilat foarte lent.	Soluțiile preparate se pot păstra 48 de ore la temperatura camerei.
Sindovin® **(= vincristină)** *[liofilizat pentru soluție injectabilă]*	Liofilizatul se dizolvă în 10 ml apă distilată inj. , apoi se diluează în SF. Injectare strict i.v., lent, în decurs de cel puțin un minut.	Soluția preparată se poate introduce în tubul perfuzor al unei PEV deja montată.	NU, fiind extrem de caustică pentru țesuturi.	Liofilizatul în ambalajul original se păstrează, ca și soluția preparată, în frigider la 2°-8°C, ferite de lumină
Sinplatin® **(= cisplatin)**	→ Cisplatin			
Sintopozid® **(= etoposid)**	→ Etoposid			
Vincristină *[flacon cu pulbree liofilizată]*	Se dizolvă în SG 5% sau SF, relizându-se o concentrație finală de cca 0,1 mg/ml. Injectare i.v. lent.	Preferabil în PEV lentă, diluată în SG 5% sau SF.	NU, fiind extrem de caustică pentru țesuturi.	Păstrare la frigider, NU la congelator.
Vinorelbin *[concentrat pentru soluție perfuzabilă]*		După diluare se administrează în PEV de 15-20 minute; sau se injectează în tubul perfuzor al unei PEV deja montate.	NU, fiind extrem de caustică.	

Continuare tabelul 17.2.

Zavedos® (= idarubicină) *[flacon cu pulbere injectabilă]*	Se reconstituie la concentrația de 5 mg/5 ml apă dist.inj.	PEV după diluare în SF; sau se injectează în tubul perfuzor al unei PEV deja montate.	NU, deoarece produce celulită severă și necroza țesuturilor	Păstrare la temperatura camerei (sub 25°C), NU în frigider, nici în congelator.

17.3. MĂSURI DE PRECAUȚIE ÎN CURSUL CURELOR DE CHIMIOTERAPIE CITOSTATICĂ
(în atenția asistenților medicali)

~ Examen clinic zilnic al bolnavilor tratați cu citostatice, cu inspecția pielii (inclusiv zona perianală) și a mucoasei bucofaringiene.

~ Controlul temperaturii corporale a pacienților cel puțin de două ori pe zi.

~ Hemoleucograma completă cu număr de trombocite înainte de începerea oricărei cure de citostatice, apoi la interval de 1-3 zile.

~ Examen sumar de urină înaintea începerii fiecărei cure, apoi o dată la 2-4 săptămâni.

~ Glicemie, uree sangvină, acid uric, creatininemie înaintea începerii fiecărei cure, apoi în funcție de evoluție sau de eventualele tulburări care pot apărea.

~ Probe hepatice: AST, ALT, LDH, GGTP înaintea începerii fiecărei cure. Ulterior, se vor repeta în funcție de starea bolnavului.

~ Ionograma plasmatică (Na^+, K^+, Ca^{++}; Cl^-, HCO_3^-), în cazul tratamentului cu anumite citostatice [metotrexat în PEV supradozat *(high dosis)*, cisplatin, carboplatin].

~ Testarea sensibilității în cazul asparaginazei, prin IDR efectuat cu o cantitate mică și diluată de substanță. Se va repeta la fiecare administrare de asparaginază.

~ ECG și echocardiografie la utilizarea antraciclinelor (doxorubicină, epirubicină).

~ După dizolvare, oricare citostatic nu poate fi păstrat decât în limita termenului specificat în prospectul însoțitor.

~ Se va respecta cu stricteță calea de administrare specificată în prospect.

~ Singurele citostatice permise i.t. (intrarahidian) și numai în doze mici sunt metotrexatul (dizolvat în ser fiziologic) și citarabina (= Cyosar). Acesta va fi dizolvat în ser fiziologic și NU în solventul care însoțește flaconul, deoarece solventul conține alcool benzilic!.

~ Toate citostaticele sunt contraindicate în sarcină din cauza potențialului lor mutagen și teratogen. Au factorul de risc X (cel mai grav) [→ Cap. 29 – EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII].

Deoarece citostaticele – ca majoritatea medicamentelor – trec în laptele matern, dacă în perioada alăptării mama trebuie să urmeze un tratament citostatic, va înţărca imediat sugarul, trecându-l pe alimentaţie artificială.

~ În cursul curelor de chimioterapie citostatică sunt contraindicate vaccinurile vii atenuate (medicamentele citotoxice duc la pierderea capacităţii organismului de a produce anticorpi).

18. IMUNOMODULATOARE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Granulomatoza Wegener = boală considerată autoimună (prin formare de autoanticorpi) şi caracterizată prin apariţia de granuloame supurative, cu evoluţie spre necroză, în organele respiratorii, în vasele sangvine şi în glomerulii renali. Evoluţie fatală.

Imunitate = în sens general – rezistenţă antiinfecţioasă; în sens mai restrâns – rezistenţă faţă de anumiţi agenţi patogeni prin mecanisme specifice celulare sau umorale.

Sclerodermie = dermatoză de cauză autoimună, caracterizată prin îngroşarea şi indurarea pielii, asociată uneori cu leziuni ale organelor interne.

x
x x

Imunomodulatoarele sunt medicamente care modifică mecanismele de producere a anticorpilor şi reacţiile antigen-anticorp, în sensul intensificării unora dintre ele (efectul imunostimulentelor) sau al inhibării lor (efectul imunosupresivelor). Imunomodulatoarele au un rol important în creşterea capacităţii de apărare antiinfecţioasă şi antineoplazică a organismului şi în blocarea unor reacţii imunologice nocive pentru organism.

18.1. AGENŢI IMUNOSTIMULATORI [L 03]

Aceste medicamente acţionează în favoarea organismului prin amplificarea diferitelor mijloace de luptă împotriva agresiunilor infecţioase sau de natură neoplazică. Unele intensifică producţia de leucocite polimorfonucleare şi de macrofage; altele se leagă de receptori specifici şi inhibă replicarea virusurilor pătrunse în organism; altele stimulează în mod nespecific sistemul imun. Detalii asupra unor mecanisme de apărare (deci ale imunităţii) → Tabelul 18.1.

*# **Interferonul*** este o glicoproteină sintetizată de organismele vii ca un factor de apărare împotriva agresiunilor virale. În prezent, se utilizează produse sintetice. Există mai multe tipuri de interferon:

Tabelul 18.1. Clasificarea imunității

Imunitate nespecifică (apărare naturală)		Imunitate specifică (cu memorie imună)	
Imunitate celulară, asigurată prin fagocitoză și pinocitoză de către: macrofage (histiocite, monocite); granulocite neutrofile; eozinofile	Imunitate umorală, asigurată prin secreția de: lizozim; complement seric; interferon	Imunitate celulară, asigurată de către: plasmocite; limfocite „killer" (citotoxice)	Imunitate umorală, asigurată prin formarea de anticorpi specifici formați din: imunoglobuline G, M, A, E, secretate de limfocitele B

~ **interferon alfa 2a (Roferon-A®)** este indicat ca tratament în anumite forme de leucemie, în SIDA și cel mai frecvent în hepatita cronică cu virus B și cu virus C, unde se administrează timp de luni. Are *reacții adverse* neplăcute: febră, frisoane, astenie, mialgii, artralgii, greață, vărsături, stare depresivă, insomnie. Administrare s.c. și i.m. din fiole preumplute;

~ **interferon alfa 2b (Intron-A®)**: aceleași indicații plus tumori carcinoide și melanom malign. *Reacții adverse* asemănătoare. Administrare s.c. și i.m. din stilou („pen") injector;

~ **interferon beta 1a** și **interferon beta 1b** sunt indicate în scleroza multiplă cu recăderi. Administrare din seringi preumplute.

 # Factorii de stimulare a coloniilor celulare din măduva osoasă hematopoietică au *indicație* în leucopenia cu neutropenie care apare, din cauza curelor de chimioterapie citostatică, în cursul bolilor neoplazice (canceroase), inclusiv în leucemii. Există:

~ **Filgrastim (Neupogen®)**, factor uman recombinant cu efect stimulent asupra coloniilor de polimorfonucleare (*recombinant human granulocyte-colonies stimulating factor = rHuG-CSF*). Administrare s.c. sau în PEV (după diluare) din seringi preumplute.

~ **Molgrastim (Leucomax®)**, factor uman recombinant cu efect stimulent asupra coloniilor de polimorfonucleare și macrofage (*rHuGM-CSF*).

 # Imunostimulente pe bază de preparate bacteriene inactivate

Aceste produse utilizează proprietățile imunogene ale unor microorganisme la care – prin procedee tehnice – au fost anihilate caracterele patogene. *Contraindicații*: la fel cu cele ale vaccinărilor. Produsele menționate mai jos sunt realizate în Institutul Cantacuzino.

~ **Aerodin®**, suspensie cu 10 specii bacteriene inactivate. *Indicații*: profilaxia nespecifică a infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare. Se administrează sub formă de aerosoli sau instilații nazale repetate.

~ **Bronhodin®**, suspensie cu 9 specii bacteriene inactivate. Aceleaşi indicaţii. Administrare inj.

~ **Cantastim®**, extract din *Pseudomonas aeruginosa* inactivat. Indicaţii: creşterea nespecifică a rezistenţei antiinfecţioase, profilaxia preoperatorie a infecţiilor chirurgicale. Administrare s.c.

 # Produse naturiste pentru stimularea imunităţii

~ **Echinacea**, extract din planta *Echinacea purpurea* stimulează creşterea numărului de leucocite, activează monocitele şi macrofagele, intensifică activitatea lor fagocitară. Administrare orală (comprimate, soluţie orală, sirop).

18.2. IMUNOSUPRESIVE [L 04]

Aceste medicamente acţionează în bolile în care se formează autoanticorpi, adică anticorpi având afinitate pentru ţesuturile proprii din organismul uman. Reacţiile dintre autoanticorpi şi diferitele structuri din organism sunt uneori de o mare intensitate, putând provoca tulburări şi chiar leziuni foarte grave. De regulă, în procesele imunologice de apărare, rolul anticorpilor este benefic şi anume acela de protecţie specifică împotriva bacteriilor, a virusurilor sau a unor toxine cu care organismul a venit în contact şi faţă de care s-a imunizat. În cazul autoanticorpilor însă, efectele lor sunt, dimpotrivă, nocive. În această situaţie este vorba de boli autoimune, cum sunt (poli)artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia, granulomatoza Wegener, psoriazisul cronic, anemia aplastică de cauză imunologică, reacţiile de respingere a grefelor sau transplantelor de organ, unele forme de colită ulceroasă şi de boală Crohn.

Mecanismul de acţiune al agenţilor imunosupresivi constă în inhibarea formării de limfocite T (care stimulează producerea de anticorpi), suprimarea producţiei de limfokine, efect antagonist asupra receptorilor de interleukine, blocarea factorului de necroză tumorală α *(α-TNF = α-tumoral necrosis factor)*, scăderea mediatorilor chimici ai procesului inflamator etc. Imunosupresivele au şi efecte citotoxice, iar unele dintre citotoxice (citostatice) au la rândul lor, efecte imunosupresive, fiind utilizate – în afara bolilor neoplazice şi în doze mai mici – şi în unele boli de tip autoimun. O parte din imunosupresive sunt sintetizate pe bază de anticorpi monoclonali, adică provenind de la o singură clonă de limfocite B. De notat posibilitatea unor reacţii adverse intense la majoritatea agenţilor terapeutici din această grupă. Menţionăm dintre imunosupresive:

~ **Azatioprină (Imuran®)**. Imunosupresor neselectiv, *indicat* în (poli)atrita reumatoidă, colita ulceroasă, boala Crohn, unele cazuri de miastenie. *Reacţii adverse:* depresie medulară (cu anemie, leucopenie, trombocitopenie); greaţă, vărsături, dureri abdominale, leziuni hepatice. Administrare orală.

~ **Ciclosporină (Sandimmun Neoral®).** Imunosupresor selectiv *indicat* în poliartrită reumatoidă, anemie aplastică de cauză imună, sindrom nefrotic corticorezistent, transplant medular. *Reacţii adverse:* HTA, insuficienţă renală, leziuni hepatice, parestezii. Administrare orală.

~ **Etanercept (Enbrel®)** acţionează inhibând legarea TNF de receptorii specifici celulari. *Indicaţii:* (poli)artrita reumatoidă şi spondilita ankilopoietică. *Reacţii adverse:* infecţii intercurente, erupţii cutanate. Administrare s.c. de două ori pe săptămână.

~ **Imunoglobulina antilimfocite umane (ATG)** este *indicată* în profilaxia rejetului (respingerii) după transplante de organ. Administrare în PEV.

~ **Infliximab (Remicade®).** Anticorp monoclonal care acţionează prin blocarea TNF α. *Indicaţii:* boala Crohn, (poli)artrita reumatoidă, spondilita ankilopoietică. *Reacţii adverse:* anemie, leucopenie, trombocitopenie; infecţii intercurente; depresie, confuzie, somnolenţă, amnezie, cefalee. Administrare în PEV.

~ **Micofenolat (Cellcept®)** este *indicat* în profilaxia rejetului de organ în cazul transplantelor. *Reacţii adverse:* anemie, leucopenie, trombocitopenie; leziuni hepatice, infecţii intercurente, proliferări tumorale maligne. Administrare orală sau în PEV.

~ **Tacrolimus (Prograf®).** Imunosupresor selectiv, *indicat* în profilaxia rejetului în transplantul renal şi hepatic. *Reacţii adverse:* HTA, angină pectorală, insuficienţă renală, sindrom hemolitic-uremic; anemie, leucopenie, trombocitopenie. Administrare orală sau în PEV.

~ **Metotrexat** face parte de fapt dintre citostatice (citotoxice), medicamente utilizate în boli neoplazice şi anume din grupa antimetaboliţilor, fiind antagonist al acidului folic [→ Cap. 17]. În doze mari intră în numeroase protocoale de chimioterapie citostatică. În doze mici se foloseşte ca imunosupresor, făcând parte din arsenalul terapeutic curent împotriva (poli)artritei reumatoide.

~ **Ciclofosfamida** aparţine tot citostaticelor anticanceroase, intrând în scheme şi protocoale de tratament în diferite neoplazii [→ Cap. 17]. În doze mici se foloseşte ca imunosupresor în sindromul nefrotic corticorezistent, în LES, în unele vasculite imune.

19. MEDICAŢIA APARATULUI LOCOMOTOR

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Anticolinesteraze = substanţe care prin inhibarea colinesterazei favorizează acţiunea acetilcolinei în exces. Unele anticolinesteraze sunt folosite în scop terapeutic (neostigmina), altele ca pesticide (insecto-fungicide organofosforate), iar altele ca substanţe toxice de luptă pentru exterminare (sarinul, tabunul).

Boala Kawasaki = afecţiune care apare la copii şi se manifestă prin febră, erupţie cutanată, tumefacţii palmoplantare, adenopatii periferice, deseori atingere cardiacă. Este posibil decesul prin tromboză arterială.

Ciclooxigenaza-2 = enzimă care participă la sinteza – din acid arahidonic – a prostaglandinelor şi a tromboxanului [→ Autacoizii în cap. 4].

Climacterium = menopauză.

Colinesteraza = enzimă care se găseşte în sinapsele din ţesutul nervos şi în eritrocite. Prin acţiunea ei de hidroliză a acetilcolinei libere menţine un echilibru în activitatea acestui neurotransmiţător.

Curara = otravă vegetală puternică alcătuită dintr-un amestec de alcaloizi, care acţionează la nivelul plăcii terminale motorii din muşchi, paralizând musculatura striată. Moartea survine rapid datorită paraliziei muşchilor respiratori.

Osteogeneză = formarea de ţesut osos.

Osteoliză = resorbţia de ţesut osos.

Placa motorie = placa terminală motorie = sinapsa colinergică neuromusculară = formaţiune alcătuită din butonii terminali ai axonilor (care asigură inervaţia motorie) şi sarcolema fibrei musculare. La acest nivel, influxul nervos provoacă eliberarea mediatorului chimic – acetilcolina – care declanşează contracţia musculară.

RAA = reumatism articular acut,- afecţiune produsă de streptococul β-hemolitic, care „linge articulaţiile şi muşcă inima". Netratat la timp, lasă sechele valvulare la cord (insuficienţă mitrală, stenoză mitrală etc.)

Ventilaţia mecanică = suportul ventilator = procedeu tehnic prin care respiraţia este asigurată de un ventilator automat, acţionat electric şi la care bolnavul este conectat printr-o sondă oro- (sau nazo-) traheală. La acest aparat se pot

regla: frecvenţa mişcărilor ventilatorii, volumul şi presiunea aerului introdus, concentraţia în oxigen în caz de amestec etc.

x
x x

19.1. MEDICAŢIA ANTIREUMATISMALĂ

19.1.1. ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (AINS) [M 01 A]

Clasă de medicamente ce face parte din marea grupă de analgezice-antipiretice şi la care predomină acţiunea antiinflamatoare şi antireumatică. Clasificarea → Tabelul 19.1. Efectul lor farmacodinamic este cel de inhibare a ciclooxigenazelor (COX-1 şi COX-2), ceea ce realizează:

– acţiune antiinflamatoare prin diminuarea proceselor inflamatorii cu diferite localizări;
– acţiune antireumatică, având efect benefic electiv asupra inflamaţiilor de la nivelul ţesutului conjunctiv, căruia îi aparţin şi structurile articulare;
– acţiune analgezică prin scăderea temporară a durerilor legate de inflamaţie;
– acţiune antitermică, deoarece contribuie la scăderea febrei;
– acţiune antiagregantă plachetară, utilizată împotriva trombozelor arteriale, dar expunând la sângerări persoanele care uzează de aceste medicamente în doze mari şi timp îndelungat;
– efect de iritare a mucoasei gastrice, putând duce până la apariţia unui ulcer peptic;
– acţiune tocolitică (de inhibare a contracţiilor uterine).

Aceste acţiuni şi efecte sunt diferite ca intensitate de la un antiinflamator la altul şi în plus, la unele dintre aceste medicamente se adaugă şi alte proprietăţi farmacodinamice, după cum se va vedea mai jos.

Indicaţii: boli reumatismale (poliartrita reumatoidă, reumatismul articular acut); unele colagenoze; tendinite; tenosinovite; entezite; lombalgii; diverse dureri articulare şi musculare; migrene; angine; otite; tromboflebite; hemoroizi. Prezentăm antiinflamatoarele nesteroidiene utilizate în mod curent.

 # Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) neselective

– **Acidul acetilsalicilic** (aspirina) este cel mai răspândit şi mai cunoscut AINS. Are acţiune antiinflamatoare, antireumatică, analgezică, antipiretică şi de antiagregant plachetar. Se prezintă sub formă de comprimate. Are utilizări multiple: în reumatologie pentru tratamentul reumatismului articular acut, al poliartritei reumatoide, al manifestărilor inflamatorii articulare (artrite, artralgii) sau musculare (miozite, tendinite, entezite) în diferite boli; în cardiologie pentru profilaxia trombozelor coronariene şi a infarctului miocardic; în infecţii respiratorii sezoniere febrile; în tromboze arteriale; în unele sindroame de hi-

percoagulabilitate; în boala Kawasaki. Dozele sunt diferite în funcție de afecțiunea tratată sau de scopul profilactic. Fiind un medicament iritant pentru mucoasa gastrică se găsește și sub forma de „aspirină tamponată", în combinație cu carbonat de calciu. Intră în compoziția comprimatelor de **antinevralgic P**, folosit ca tratament simptomatic în dureri cu diverse localizări (lombalgii, nevralgii intercostale, nevralgie de trigemen, dureri dentare, otalgii etc) și în compoziția altor preparate farmaceutice industriale cu acțiune similară, sub formă de comprimate (unele efervescente): **Aspirin plus C®**; **Calmogripin®**; **Calmonevral®**; **Ephimigrin®**; **Fasconal P®**; **Rompirin T®** etc.

Farmacotoxicologie. Acidul acetilsalicilic poate produce epigastralgii, greață, vărsături, microhemoragii gastrice, erupții alergice; favorizează fenomene hemoragice cu diverse localizări. În timp, poate duce la apariția unui ulcer gastric sau duodenal. Pentru evitarea reacțiilor adverse, se ia întotdeauna pe stomacul plin, în timpul sau imediat după mese (doza zilnică se fracționează în 3-4 prize, la intervale egale). Se poate asocia cu un pansament gastric tip Dicarbocalm sau Ulcerotrat.

Contraindicațiile acidului acetilsalicilic: afecțiuni gastroduodenale (gastrite, ulcer peptic, duodenite); insuficiență hepatică; sindroame și boli hemoragice; sarcină; anemie hemolitică prin deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-PD).

~ **Diclofenac** se prezintă sub numeroase denumiri comerciale [→ Tabelul 19.1] în formă de comprimate filmate, drajeuri gastrorezistente, capsule cu eliberare prelungită, supozitoare și fiole pentru i.m. Utilizare largă în toate manifestările bolilor reumatismale.

~ **Indometacin**, capsule și supozitoare, are proprietăți și indicații asemănătoare celorlalte AINS, dar reacțiile adverse sunt mai intense.

~ **Ketorolac (Ketorol®)**, comprimate filmate și fiole pentru i.m., este indicat în tratamente de scurtă durată pentru combaterea durerii.

~ **Ibuprofen** este un derivat al acidului propionic, având o bună toleranță digestivă. Se prezintă sub formă de comprimate filmate, capsule, drajeuri, suspensie orală, supozitoare pentru copii, având o gamă largă de denumiri comerciale [→ Tabelul 19.1]. Pentru un efect rapid în cazul durerilor intense s-a realizat produsul **Ibalgin® forte**, comprimate filmate care au un conținut dublu de ibuprofen (400 mg) față de preparatele uzuale din gamă (care conțin 200 mg).

~ **Ketoprofen (Ketonal®)**, sub formă de comprimate filmate, capsule cu eliberare prelungită, supozitoare, fiole inj., este tot un derivat al acidului propionic.

~ **Naproxen**, antiinflamator nesteroidian, tot derivat al acidului propionic, se administrează pe cale orală.

~ **Piroxicam (Feldene®)** face parte din grupa oxicamilor, are *indicații* speciale în boala artrozică, poliartrita reumatoidă și spondilita ankilozantă. Se prezintă sub formă de capsule, comprimate, pulbere pentru soluție orală, supozitoare, fiole inj. Produce *reacții adverse* digestive importante.

Tabelul 19.1. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) [M 01 A]

Grupa farmacochimică	D.C.I.	Denumiri comerciale și forme de prezentare
AINS NESELECTIVE		
Derivați ai acidului salicilic	Acid acetilsalicilic (ASA)	Acesil-T; Acid acetil salicylic; Aspirină; Europirin T®; Rompirin T (comprimate, comprimate efervescente)
Fenamați	Acid mefenamic	Vidan® (comprimate)
	Acid tolfenamic	Migea® (comprimate)
	Etofenamat	Rheumon® (emulsie cutanată, fiole inj.)
Derivați ai acidului acetic	Diclofenac	Almiral®; Clafen®; Diclofenac; Diclogesic®; Epifenac®; Voltaren® (comprimate, comprimate cu eliberare modificată, drajeuri, supozitoare, fiole inj. i.m.)
	Indometacin	Indometacin (capsule, supozitoare)
	Ketorolac	Ketorol® (comprimate, fiole inj. i.m.)
Derivați ai acidului propionic	Ibuprofen	Ibalgin; Ibugesic®; Marcofen®; Nurofen®; Paduden® (toate în forme de administrare orală, unele și ca supozitoare); Nurofen gel (ptr.uz extern)
	Ketoprofen	Ketalgon®; Ketonal®; Ketoprofen; (capsule, supozitoare, fiole inj.); Fastum® gel; Profenid® (geluri pentru uz extern).
	Naproxen	Naprorex®; Reuxen® (comprimate)
	Dexketoprofen	Tador® (comprimate filmate)
Oxicami	Piroxicam	Feldene®; Flamexin®; Hotemin®; Piroxicam (comprimate, supozitoare)
	Tenoxicam	Neo-Ensudix®; Tilcotil®; Tenoxicam (comprimate, pulbere pentru preparat soluție injectabilă i.m. și i.v.)
	Meloxicam	Movalis® (comprimate, supozitoare, fiole inj.)
Diverse	Acid niflumic & momiflumate	Nifluril®; Novopone® (capsule, supozitoare)
	Glucozamină	Dona® (plicuri cu pulbere pentru soluție orală)
	Nimesulid	Aflogen®; Aulin®; Nimesil®; Nimesulid (comprimate, plicuri cu granule pentru suspensie orală)
AINS SELECTIVE (COXIBE) (inhibitoare ale ciclooxigenazei COX-2)		
	Celecoxib	Celebrex® (capsule)
	Etoricoxib	Arcoxia® (comprimate filmate)
	Parecoxib	Dynastat® (pulbere pentrupreparat soluție inj. i.m. profund, i.v.)
	Valdecoxib	Bextra® (comprimate filmate)

~ **Tenoxicam**, comprimate şi capsule, are efecte asemănătoare piroxicamului.

~ **Meloxicam (Movalis®)**, din aceeaşi grupă de oxicami, se prezintă sub formă de comprimate, supozitoare, fiole inj. *Reacţii adverse* importante: greaţă, diaree, sângerări digestive, eritem multiform, favorizarea trombozelor.

~ **Acidul niflumic (Nifluril®)** are o acţiune antiinflamatoare medie, dar şi reacţii adverse mai puţin intense.

~ **Nimesulid (Aulin®)** este inhibitor selectiv al COX-2. *Indicaţii*: în reumatologie, în procese inflamatorii articulare; procese inflamatorii ale ţesuturior moi (în special ţesutul conjunctiv); dureri posttraumatice, postoperatorii, menstruale; inflamaţii dureroase ale cavităţii bucale. Se prezintă sub formă de comprimate şi pulbere pentru preparat soluţie orală.

 # Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) selective: coxibe

În afară de AINS „clasice" şi neselective, există o categorie de AINS, **coxibele**, care acţionează selectiv prin inhibarea ciclooxigenazei-2. Dintre acestea menţionăm:

~ **Celecoxib (Celebrex®)** capsule; peste vârsta de 65 de ani se administrează jumătate din doza maximă;

~ **Valdecoxib (Bextra®)** comprimate filmate. *Reacţii adverse* numeroase: HTA, edeme periferice, dureri lombare, prurit, stare de agitaţie şi insomnii, tulburări respiratorii, oligurie până la insuficienţă renală acută.

~ **Parecoxib (Dynastat®)** pulbere pentru preparat soluţie inj. i.v. în bolus sau i.m. profund, în doză unică. Este precursor al valdecoxibului, având aceleaşi reacţii adverse. *Indicaţii*: dureri postoperatorii.

~ **Etoricoxib (Arcoxia®)** comprimate filmate. *Indicaţii*: boli reumatismale cronice, inclusiv artrita gutoasă. *Contraindicaţii*: ulcer gastroduodenal; hemoragii digestive în antecedente; insuficienţă hepatică; insuficienţă renală; astm bronşic; sarcină; alăptare; copii sub 16 ani.

19.1.2. ALTE MEDICAMENTE ANTIREUMATISMALE

 # Produse pe bază de glucozamină şi condroitinsulfat

Sunt indicate în artroze, boli în care are loc o uzură şi un proces de degenerare a cartilajelor intraarticulare (la vârstnici şi la sportivi cu traumatisme articulare repetate). Substanţele pe care le conţin aceste medicamente fac parte din structura cartilajelor.

~ **ArtroStop®**, medicament cu administrare orală.

 # Glucocorticoizi sistemici

Sunt folosiţi în unele boli reumatismale (RAA, poliartrită reumatoidă) şi în colagenoze pentru efectul lor antiinflamator şi antialergic. Se pot administra:

~ sub **formă orală**: prednison; metilprednisolon (Medrol®);

~ sau sub **formă injectabilă**: prednisolon (Solu-Decortin®); metilprednisolon (Solu-Medrol®, Depo-Medrol®); betametazonă (Diprophos®); hidrocortizon acetat (administrare locală).

Pentru detalii → Corticosteroizi de uz sistemic în cap. 14.

 # Imunosupresive

Sunt utilizate pentru efectul lor imunomodulator, împiedicând formarea de autoanticorpi.

~ **Forme orale**: ciclosporină (Sandimun Neoral®); azatioprină (Imuran®); micofenolat (Cellcept®)

~ **Forme injectabile**: etanercept (Enbrel®); infliximab (Remicade® – este un anticorp monoclonal).

Pentru detalii → Imunosupresive în cap. 18.

 # Unele medicamente citotoxice (citostatice)

Acţionează inhibând mecanismele imune (de formare a anticorpilor şi autoanticorpilor). Administrate în acest scop, dozele sunt mult mai mici decât atunci când se folosesc în boli neoplazice (canceroase).

~ **Metotrexat (Antifolan®)** administrat per os sau i.m. în poliartrita reumatoidă şi artrita psoriazică.

Pentru detalii → Citostatice în cap. 17.

 # Derivaţi ai acidului aminosalicilic

Sunt utilizaţi şi în gastroenterologie, ca antiinflamatoare intestinale (în colita ulceroasă, boala Crohn, ileita regională, diferite colonopatii)

~ **Sulfasalazină (Salazopyrin)** *indicat* în poliartrita reumatoidă şi spondilita anchilozantă. Administrare orală.

19.2. SUBSTANŢE MIORELAXANTE PERIFERICE (CURARIZANTE DE SINTEZĂ) [M 03 A]

Aceste substanţe se asociază cu anestezicele generale în intervenţiile chirurgicale de amploare, realizând o relaxare musculară totală, ceea ce facilitează desfăşurarea actului operator. Curarizantele de sinteză acţionează prin blocarea efectului acetilcolinei la nivelul plăcii motorii (sinapsa colinergică neuromusculară) din muşchii striaţi, producând paralizia acestora. Ele prezintă un risc potenţial imens, deoarece după ce paralizează succesiv muşchii mici oculari, ai mandibulei şi degetelor, apoi ai gâtului şi trunchiului, afectează în final muşchii intercostali şi – ultimul – diafragmul, ducând la moarte prin paralizie respiratorie. Singurul mijloc de evitare a acestui accident este instituirea prealabilă a

ventilației mecanice (suport ventilator), sub care intervenția chirurgicală poate decurge fără pericol, cu condiția monitorizării (urmăririi și supravegherii neîntrerupte a funcțiilor vitale) a persoanei operate.

Există două grupe de substanțe curarizante de sinteză:

1. curarizantele depolarizante, care activează receptorii colinergici din placa motorie, producând o zonă inexcitabilă în jurul acesteia, astfel încât influxul nervos motor (potențialul de acțiune) nu se mai poate propaga spre mușchi. Substanțele anticolinesterazice (**Miostin®**), favorizând acumularea acetilcolinei, potențează efectul depolarizantelor. Din grupa depolarizantelor fac parte: suxametoniu (**succinilcolină, Lysthenon®**) și decametoniu;

2. curarizantele antidepolarizante, care se fixează pe receptorii colinergici ai plăcii motorii, blocându-i competitiv față de acetilcolină. Substanțele anticolinesterazice, împiedicând inactivarea acetilcolinei, favorizează acumularea acesteia și anulează acțiunea curarizantelor antidepolarizante. Din această grupă fac parte: galamina (**Flaxedil®**), mivacurium (**Mivacron®**), pancuronium (**Pavulon®**), rocuronium (**Esmeron®**), vecuronium (**Norcuron®**), atracurium (**Tracrium®**). Antidotul specific al acestor substanțe este neostigmina (**Miostin®**), la care se asociază și atropină (pentru prevenirea efectelor muscarinice ale neostigminei).

19.3. MEDICAȚIA OSTEOPOROZEI ȘI A ALTOR AFECȚIUNI OSOASE DECALCIFIANTE [M 05]

Osteoporoza este o rarefiere a structurii osoase, localizată sau generalizată, astfel încât osul, fără a-și modifica forma, devine fragil și casant, fiind expus la fracturi. (Trebuie deosebită de **osteomalacie**, în care se produce un deficit de mineralizare, adică o depunere de fosfat de calciu redusă, astfel încât osul devine moale și deformabil). Există osteoporoza senilă, osteoporoza postclimacterium, osteoporoza din boala Cushing și din corticoterapia prelungită, osteoporoza din insuficiența renală cronică. Investigația care confirmă și evaluează osteoporoza este **osteodensitometria**, unde ca etalon de comparație se utilizează densitatea minerală osoasă a adultului tânăr.

 # BIFOSFONAȚII cuprind:

~ **Acidul alendronic (alendronat de sodiu; Fosamax®)** este indicat în osteoporoza postclimacterium și în cea după imobilizare prelungită. Administrare orală.

~ **Acidul ibandronic (Bondronat®)** este indicat în plus și pentru profilaxia osteolizei din metastazele apărute în tumorile maligne. Administrare orală și în PEV.

~ **Acidul risedronic (risedronat de sodiu; Actonel®)** acționează prin inhibarea osteoclaștilor care produc osteoliza și prin activarea osteoblaștilor care induc osteogeneza. *Reacții adverse:* tulburări digestive (gastrită, dureri abdominale, diaree). Administrare orală.

 # ALTE MEDICAMENTE ÎMPOTRIVA OSTEOPOROZEI

~ **Fluorura de sodiu (Ossin®)**, administrare orală.

~ **Ranelatul de stronțiu (Osseor®)**, administrare orală.

~ **Raloxifen (Evista®)** este un modulator selectiv al receptorilor estrogenici, indicat în profilaxia osteoporozei la femei în preclimacterium.

~ **Calcitonina (Tonocalcin®)** este un hormon secretat de celulele parafoliculare din tiroidă și are rol în metabolismul calciului: scade resorbția osoasă, economisind conținutul oaselor în calciu și scăzând calciul plasmatic (efect hipocalcemiant). *Indicații*: osteoporoza postclimacterium și cea din imobilizare prelungită; stări de hipercalcemie, metastaze osoase ale tumorilor maligne. Administrare: aerosoli din spray; inj.s.c., i.m. și – în situații speciale – în PEV.

20. ANESTEZICE ŞI ANALGEZICE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Analgezic = medicament care suprimă temporar durerea prin acţiune la nivelul sistemului nervos central.

Anestezic = substanţă care suprimă temporar sensibilitatea dureroasă, acţionând local (prin contact sau prin infiltrarea unui trunchi nervos) sau general (prin inducerea unei stări de narcoză profundă).

Ciclooxigenaza → Cap. 19 – MEDICAŢIA APARATULUI LOCOMOTOR.

20.1. ANESTEZICE GENERALE [N 01 A]

Anestezia generală, până la instalarea ei completă, parcurge mai multe faze:

I. O primă perioadă, numită **de inducţie**, este caracterizată prin pierderea parţială a stării de conştienţă, însoţită de excitaţie psihomotorie, cu mişcări dezordonate şi uneori foarte ample, putând să propulseze bolnavul de pe masa de operaţie. Respiraţia şi pulsul sunt accelerate, TA şi tonusul muscular sunt uşor crescute, mişcările globilor oculari devin automate, diametrul pupilei este normal. Reflexele sunt păstrate: reflexul palpebral, cel de vărsătură, cei faringian, reflexele peritoneale, reflexul fotomotor.

II. Faza următoare este de **somn superficial**, în care o parte din reflexe dispar, mişcările respiratorii, pulsul şi TA sunt normale, pupilele apar în mioză (diametrul micşorat), tonusul muscular scade.

III. Urmează faza de **somn artificial profund**, cea optimă pentru efectuarea actului operator: respiraţia, pulsul şi TA sunt normale, tonusul muscular scăzut, pupilele au diametrul normal, reflexele sunt majoritatea abolite.

IV. Dacă anestezicul se supradozează, se ajunge la **faza de alarmă**: mişcările respiratorii se răresc, pulsul este frecvent, dar slab, au dispărut toate reflexele, globii oculari sunt ficşi, pupilele în midriază.

V. Ultima fază este cea **toxică**, în care viaţa bolnavului este în pericol imediat: mişcări respiratorii din ce în ce mai rare, TA prăbuşită, puls imperceptibil, globii oculari ficşi, midriază persistentă, musculatura flască la toate segmentele. Moartea poate surveni rapid, prin paralizie cardiorespiratorie.

Tabelul 20.1. Anestezice generale [N 01 A]

După calea de administrare	Grupa chimică	Denumirea comună internațională	Denumirea comercială	Observații
Anestezice generale administrabile prin inhalare	Hidrocarburi halogenate	Halotan	Halothane®; Narcotan®	Sunt îmbuteliate sub formă lichidă și se administrează prin inhalatoare cu vaporizatoare special calibrate
		Enfluran	Ethrane®	
		Isofluran	Forane®	
		Sevofluran	Sevorane®	
		Protoxid de azot (oxid nitros)		Gaz îmbuteliat asociat cu 2% oxigen
Anestezice generale administrabile intravenos lent sau în PEV	Barbiturice	Tiopental	Penthotal®	Se prezintă ca pulbere dizolvabilă, injectabilă
	Anestezice opioide	Fentanil	Fentanyl	Soluție injectabilă
		Ketamină	Calypsol®	Se poate administra i.m., i.v. și în PEV.
		Etomidat	Etomidat	Fiole inj.
		Propofol	Diprivan®; Recofol®	Fiole inj.

Oricare substanță utilizată în anestezia generală trebuie să realizeze următoarele efecte:
– să producă un somn artificial (narcoză) profund, pentru a permite chirurgului să acționeze după cum este necesar;
– să suprime majoritatea reflexelor;
– să determine o dispariție a sensibilității dureroase (anestezie) temporară și reversibilă;
– să realizeze relaxarea musculară necesară pentru buna desfășurare a actului chirurgical;
– între doza utilă (prin care s-a ajuns în faza a III-a, de anestezie chirurgicală) și doza toxică (putând produce o paralizie respiratorie) să existe o marjă de siguranță cât mai întinsă.

Anestezicele generale se clasifică în anestezice administrabile prin inhalare și anestezice injectabile sau perfuzabile i.v., după cum arată tabelul 20.1.

Alături de anestezicele generale, în cursul intervențiilor operatorii de amploare se utilizează substanțe miorelaxante periferice, care prin acțiunea lor combat apariția spasmelor musculare și produc relaxarea musculaturii, facilitând astfel desfășurarea actului chirurgical → SUBSTANȚE MIORELAXANTE PERIFERICE (curarizante de sinteză) în cap. 19.

20.2. ANESTEZICE LOCALE [N 01 B]

Anestezicele locale suprimă temporar sensibilitatea dureroasă în zona unde sunt aplicate, uneori cu păstrarea altor forme de sensibilitate (de exemplu, într-o anestezie superficială, sensibilitatea la presiune care are receptori diferiți față de receptorii pentru durere, poate fi păstrată). Există anestezie locală:
– de contact (de suprafață) prin stropirea suprafeței cu un lichid anestezic volatil;
– prin injectarea anesteziculuí în mai multe puncte din regiunea supusă unei intervenții;
– anestezie loco-regională prin infiltrarea nervului senzitiv care servește o zonă mai întinsă.

Câteva anestezice locale:

~ **Lidocaina (xilina)**, în prezent unul dintre cele mai utilizate. *Indicații*: intervenții chirurgicale de mică amploare și de durată scurtă; intervenții în stomatologie; tinnitus; sughiț persistent. Livrată în fiole cu concentrație 1% și 2% și ca spray pentru anestezie de suprafață. Există combinația **xilină cu adrenalină** tot pentru anestezie locală. ***Atenție,*** xilină soluție 1% se utilizează și în cardiologie, ca antiaritmic clasa I B, dar sub formă de fiole injectabile i.v. [→ Medicamente antiaritmice în cap. 9].

~ **Procaina**, cunoscută cândva sub numele de **novocaină**, se prezintă sub formă de soluție în fiole. Este și o componentă a medicamentelor **Aslavital®** și **Gerovital H3®**, dar nu pentru efectul anestezic [→ Medicația la vârstnici în cap. 28].

~ **Bupivacaina** se utilizează ca anestezic de infiltrație, iar în bronhoscopie ca anestezic de suprafață. **Marcaine spinal®** (tot bupivacaină) este folosită pentru rahianestezie, în care sunt suprimate temporar și reversibil toate funcțiile măduvei spinării sub nivelul introducerii substanței (acționează atât asupra cordoanelor de fibre ascendente din măduvă care conduc diferitele tipuri de sensibilitate, cât și asupra cordoanelor de fibre descendente care conduc influxul motor.)

~ **Ropivacaina (Naropin®)** se folosește în anestezia chirurgicală ca anestezic de infiltrație, în rahianestezie și în dureri acute de mare intensitate care nu răspund la analgezice (de exemplu, dureri postoperatorii). De notat că în rahianestezie blocarea funcției motorii este mai puțin intensă și de durată mai scurtă.

20.3. ANALGEZICE OPIOIDE [N 02 A]

Opiaceele (naturale sau de sinteză) acționează la nivelul sistemului nervos central, prin intermediul receptorilor specifici care sunt receptorii opioizi. Acești receptori corespund peptidelor opioide endogene, care reprezintă agoniștii fiziologici. Opiaceele determină – alături de combaterea durerii – și

Tabelul 20.2. Clasificarea analgezicelor opioide

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale	Observaţii
Alcaloizi naturali din opiu	Morfină	Morfina (fiole inj. s.c., i.m., i.v. lent) Sevredol® (comprimate filmate)	Agonist opioid pur, cu cel mai puternic efect analgezic. Produce dependenţă!
	Oxycodonum	Oxycontin® (comprimate filmate cu eliberare prelungită)	Agonist opioid pur, cu efect analgezic mai slab decât morfina.
	Codeină	Codeină fosfat (comprimate)	Efect analgezic foarte slab, folosită în acest scop numai în *combinaţii antinevralgice.* *Indicată* ca antitusiv
Derivaţi de fenilpiperidină	Petidină	Mialgin (fiole inj. s.c., i.m.)	Agonist opioid parţial cu efect analgezic mai slab decât morfina şi oxycodonum.
	Fentanil	Fentanyl (fiole inj.i.v. şi plasture transdermic); Durogesic® (plasture transdermic)	
Derivaţi de benzomorfan	Pentazocină	Fortral® (compr., fiole inj. s.c., i.m., excepţional i.v.)	Efect analgezic mai slab decât morfina
Derivaţi de morfinan	*Nalbufin*	*Minalbuphine Serb® (fiole inj. s.c., i.m., i.v.)*	Efect analgezic echivalent cu al morfinei.
Alte analgezice opioide de semisinteză şi sinteză	Tramadol	Tramal® (caps., sol. de uz intern, compr. filmate cu eliberare prelungită, supozitoare, fiole inj.) Urgendol® (caps., fiole inj.)	Agonist opioid pur, blochează recaptarea noradrenalinei şi serotoninei.
	Metadonă	Methadone (tablete, sol. orală, fiole inj.)	Utilizat în programele de dezintoxicare pentru morfinomani

efecte secundare importante, euforizante, narcotice, modificări ale unor funcţii vitale, precum şi fenomene de farmacodependenţă (adicţie).

Din opiu – sucul uscat din capsulele de mac alb *(Papaver somniferum album)* – se extrag o serie de alcaloizi naturali, unii având intense efecte farmacodinamice. Cel mai activ ca analgezic este morfina (care este agonist pur). Efect analgezic mult mai slab are codeina, utilizată pentru proprietăţile ei de antitusiv.

Alături de aceşti produşi naturali există opioide de semisinteză şi de sinteză. De notat că toate opiaceele pot da – într-o măsură mai mare sau mai mică – dependenţă fizică şi psihică, generând astfel toxicomanii. Din acest motiv, prescrierea şi administrarea lor se face sub un regim special, eliberarea din farmacii pentru cele mai active fiind permisă numai pe bază de reţetă cu timbre sec, iar pentru celelalte, pe bază de reţetă care se reţine la farmacie.

~ **Morfina** (fiole pentru administrare s.c., i.m. şi i.v. lent) este principalul opiaceu natural, având un efect analgezic rapid şi foarte puternic. *Farmacoterapie:* este *indicată* în preanestezie şi în dureri postoperatorii; arsuri; fracturi; infarct

Tabelul 20.3. Relația între calea de administrare a morfinei, atingerea peak-ului și durata efectului analgezic

Calea de administrare a morfinei	Atingerea peak-ului (concentrația plasmatică maximă)	Durata efectului analgezic
Calea orală	1 oră	3-5 ore
Supozitoare (cale mai puțin folosită în țara noastră)	20-60 minute	3-7 ore
Injecții s.c.	50-90 minute	3-5 ore
Injecții i.m.	30-60 minute	3-5 ore
Injecții i.v.	20 minute	3-5 ore

(După Taketomo C.K. et alt., modificat)

miocardic; edem pulmonar acut; dureri în cancer. *Contraindicații*: copii sub vârsta de 1 an; bătrâni: abdomen acut; astm bronșic; hipertrofie de prostată. *Farmacotoxicologie*: poate produce deprimarea respirației, vărsături, constipație, hipotensiune arterială și mai ales farmacodependență cu instalarea morfinomaniei [→ Cap. 33 – DROGURI, STUPEFIANTE, NARCOTICE].

~ **Codeina**, un alt alcaloid natural din opiu, are ca acțiune principală inhibarea reflexului de tuse, fiind utilizată ca antitusiv. Deoarece efectul analgezic este slab, este utilizată în acest scop numai în combinații cu alte analgezice: **Napodoren®** = codeină fosforică + paracetamol (comprimate); **Eferalgan®codeine** = paracetamol + codeină fosforică (comprimate efervescente).

~ **Petidina (Mialgin)** (fiole pentru administrare s.c., i.m. și i.v. lent) este un opioid de sinteză cu efect analgezic mai slab decât morfina (luată ca substanță de referință), totuși cu largă întrebuințare în chirurgie, ortopedie și obstetrică. *Indicații*: în special pentru tratamente și dureri de scurtă durată. Poate produce farmacodependență, dar nu de gravitatea morfinomaniei.

~ **Fentanyl (Durogesic®)** se prezintă și ca fiole injectabile și ca sistem transdermic (plasture), având absorbție cutanată lentă, dar continuă. Este *indicat* în dureri cronice, unde trebuie asigurat un aport continuu și constant de analgezic.

~ **Pentazocin (Fortral®)** (comprimate și fiole pentru s.c., i.m. și – cu prudență – i.v.) este un preparat de sinteză cu efect analgezic mai slab decât al morfinei, fiind un agonist parțial. Nu necesită rețetă cu timbru sec, ci doar rețetă care se reține.

~ **Tramadol (Tramal®; Urgendol®)** (comprimate, supozitoare, fiole pentru i.m. și i.v.) este *indicat* în dureri de intensitate medie sau de o severitate moderată.

20.4. ANALGEZICE-ANTIPIRETICE [N 02 B]

Medicamentele din această clasă au un efect analgezic mai slab decât opiaceele, dar se bucură de o foarte largă răspândire și utilizare curentă. Nu creează

dependență, pot fi folosite și la copii de vârstă mică, iar majoritatea nu necesită prescripții medicale pentru eliberare din farmacii. *Farmacoterapie:* sunt *indicate* în special în dureri reumatismale și posttraumatice ale aparatului locomotor (artralgii, mialgii, entorse, luxații); mai au indicații în nevralgii cu diferite localizări și – fiind antipiretice – în afecțiuni virotice ale sezonului rece, însoțite de febră, cefalee, dureri musculare difuze.

Cele mai frecvent utilizate [→ Tabelul 20.4].

~ **Acid acetilsalicilic (aspirină)**, livrată sub diferite forme și în multiple combinații cu alte medicamente (toate cu administrare pe cale orală), face parte și din clasa AINS [→ Cap. 19 – MEDICAȚIA APARATULUI LOCOMOTOR] și acționează prin inhibarea ciclooxigenazei. *Farmacoterapie:* are *indicații* multiple, fiind folosită în reumatologie (reumatism articular acut = RAA, artrită reumatoidă); ca antiagregant plachetar, prevenind formarea de tromboxan A_2, este utilizată profilactic și curativ în tromboze arteriale, infarct miocardic, angina pectorală instabilă, AVC ischemic. Numeroasele combinații sunt folosite ca tratament simptomatic în virozele respiratorii sezoniere. *Farmacotoxicologie:* prezintă riscul producerii de ulcer gastroduodenal, de hemoragii (în special digestive), iar la copii, de apariție a sindromului Reye.

~ **Metamizol (Algocalmin**,- comprimate și fiole pentru i.m. și i.v. lent; **Novocalmin®**,- supozitoare și comprimate) face parte din grupa pirazolone; este și antispastic. *Farmacoterapie:* este *indicat* în dureri postoperatorii, colică biliară, colică renală, dismenoree. Combinațiile metamizolului au aceleași indicații [→ Tabelul 20.4.]. *Farmacotoxicologie:* administrarea repetată poate produce leucopenie, trombocitopenie sau insuficiență hepato-renală.

~ **Paracetamol.** Este acetaminophen sub diferite forme de prezentare (comprimate, sirop, supozitoare) și având numeroase denumiri comerciale (**Adol®**; **Calpol®**; **Dafalgan®**; **Eferalgan®**; **Panadol®**). Soluția pentru administrare i.v. în perfuzie poartă denumirea de **Perfalgan**. În practică poate fi considerat cel mai răspândit analgezic-antipiretic, fiind inclus și ca un component în numeroase combinații (**Antinevragic P**; **Calmaforte**; **Codamin P®**; **Coldrex®**; **Saridon®**). *Indicații*: cefalee; dureri articulare; febră și celelalte fenomene produse de virozele respiratorii sezoniere. *Farmacotoxicologie:* are efect toxic potențial asupra ficatului; în urma administrării prelungite poate determina pancreatită acută, methemoglobinemie, neutropenie sau trombocitopenie.

~ **Gabapentin (Gabagamma®)** este un analog al acidului gamma-aminobutiric (GABA) care de fapt NU aparține clasei de analgezice-antipiretice, fiind un medicament antiepileptic [→ Cap. 21 – MEDICAȚIA UNOR BOLI NEUROLOGICE]. Are însă și un puternic efect analgezic asupra durerilor ținând de un sindrom neuropatic. *Indicații*: nevralgii produse de herpes-virusuri; nevralgie de trigemen, migrenă; dureri posttraumatice, dureri din polineuropatie, discopatie lombară (lombosciatică). Administrare orală.

Tabelul 20.4. Clasificarea medicamentelor analgezice-antipiretice

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale	Observații
Derivați ai acidului salicilic	Acid acetilsalicilic	Aspirin® (comprimate) Europirin T® (comprimate)	Are în plus acțiune antiinflamatoare și antireumatică; este și antiagregant plachetar
	Combinații ale acidului acetilsalicilic	Algopirin = acid acetilsalicilic + paracetamol + cofeină + clorfeniramină (comprimate); Antinevralgic P = acid acetilsalicilic + paracetamol + cofeină (comprimate); Fasconal M® = acid acetilsalicilic + paracetamol + cofeină + codeină + fenobarbital (comprimate)	Există numeroase alte combinații ale acidului acetilsalicilic, toate pentru administrare orală.
Derivați pirazolonici	Metamizol	Algocalmin (comprimate, fiole); Novalgin® (compr., sol. pentru uz intern, supozitoare); Novocalmin® (compr., supozitoare)	
	Combinații ale metamizolului	Algifen® = metamizol + pitofenonă + fenpipramidă (compr., fiole pentru i.m. profund sau i.v. lent); Piafen® = metamizol + pitofenonă + fenpipramidă (compr., supoz., fiole pentru i.m. profund sau i.v. lent).	Fiind combinații de analgezice cu anticolinergice sintetice (care au acțiune antispastică musculotropă), sunt *indicate* în colici abdominale, biliare, uterine, renale, sindrom de intestin iritabil, dismenoree.
	Propifenazonă	Propifenazonă (comprimate)	
	Combinații ale propifenazonei	Lizadon® = papaverină + fenobarbital + propifenazonă + atropină (caps., supozitoare)	*Ind.*: colici abdominale, biliare, uterine, renale, sindrom de intestin iritabil, dismenoree.
Anilide	Paracetamol (acetaminophen)	Paracetamol (comprimate, supoz.); Calpol® (suspensie orală pentru copii); Eferalgan® (compr. efervescente, sirop, supozitoare); Perfalgan (soluție perfuzabilă i.v.)	*Indicate* ca tratament simptomatic în stări febrile, cefalee, nevralgii, dureri musculare difuze și în manifestările de acest fel provocate de răceala comună (gutural), de gripă sau de alte viroze respiratorii sezoniere.
	Combinații ale paracetamolului	Calmaforte = paracetamol + codeină + cofeină (comprimate); Coldrex® = paracetamol + cofeină + fenilefrină + terpinhidrat + acid ascorbic (comprimate); Fervex® = paracetamol + acid ascorbic + feniramină (plicuri cu granule); Saridon® = paracetamol + propifenazonă + cofeină (comprimate).	
Unele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	Ibuprofen	Ibalgin forte® (comprimate filmate); Marcofen® (sirop, capsule); Nurofen® (drajeuri, comprimate oro-dispersabile, suspensie orală, supozit. pentru copii)	

20.5. PRODUSE ÎMPOTRIVA MIGRENEI [N 02 C]

Migrena este un sindrom caracterizat prin cefalee intensă, cel mai adesea unilaterală (hemicranie), care apare sub formă de crize cu durată de câteva ore până la 2-3 zile. Durerea are caracter pulsatil, este accentuată de eforturi fizice, zgomote, lumină şi unele mirosuri. Criza este însoţită de o senzaţie de rău general, de greaţă şi vărsături, uneori şi de tulburări de vedere. La originea migrenei stau modificări vasomotorii endocraniene, care sunt reversibile.

Dintre medicamentele antimigrenoase menţionăm:

 # Alcaloizi din ergot

Acţionează în criza migrenoasă prin efectul lor vasoconstrictor asupra vaselor endocraniene. Sunt *contraindicate* în sarcină şi alăptare. Produs disponibil: **Cofedol** (drajeuri conţinând ergotamină + cofeină).

 # Agonişti ai receptorilor serotoninergici 5-HT$_1$

Aceştia acţionează selectiv asupra receptorilor 5-HT$_1$, inhibând procesul de vasodilataţie intracraniană care are loc în criza migrenoasă. NU au efect profilactic, ci numai curativ, în criză. Sunt *contraindicaţi* în HTA şi afecţiuni coronariene. Preparate disponibile:

- **Sumatriptan (Imigran®)** – comprimate filmate.
- **Rizatriptan (Maxalt®)** – comprimate.
- **Eletriptan (Relpax®)** – comprimate filmate.
- **Frovatriptan (Fromena®)** – comprimate filmate.

 # Medicamente din alte clase folosite în scop profilactic (prevenirea crizelor migrenoase)

- **Amitriptilina,** ca acţiune principală este antidepresiv. Administrare orală [→ Medicamente antidepresive în cap. 22]. Utilizat şi în profilaxia migrenei.
- **Propranolol** este un β-blocant adrenergic neselectiv, având principalele indicaţii HTA şi unele aritmii cardiace [→Medicamente antiaritmice în cap. 9]. Administrare orală. Folosit şi ca medicament profilactic în migrenă.
- **Verapamil** este un important medicament antiaritmic, dar folosit şi pentru profilaxia crizelor migrenoase [→ Medicamente antiaritmice în cap. 9]. Administrare orală.

Unele medicamente combinate din clasa ***analgezice-antipiretice***, care au în compoziţie acid acetilsalicilic, paracetamol şi cofeină, pot fi folosite ca tratament simptomatic împotriva durerii din cursul crizelor migrenoase. Preparate disponibile: **Algopirin; Antinevralgic P; Calmonevral®; Ephimigrin; Fasconal M®; Rompirin® plus.**

21. MEDICAŢIA UNOR BOLI NEUROLOGICE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Anticolinergice = agenţii farmacologici care blochează structurile nervoase colinergice, adică cele care au drept mediator chimic acetilcolina. Aici se includ sinapsele din sistemul parasimpatic şi placa motorie terminală din muşchi (joncţiunea neuromusculară). Efectul medicamentelor anticolinergice este parasimpaticolitic. Sunt anticolinergice: atropina, toţi compuşii pe bază de beladonă, butilscopolamina, substanţele ganglioplegice, curarizantele, trihexifenidil, biperiden.

Anticolinesterazice = agenţii care inhibă producerea colinesterazei (enzima care scindează acetilcolina, menţinând-o în limite fiziologice) şi în acest fel intensifică activitatea sistemului parasimpatic care are drept mediator chimic acetilcolina. Medicamentele anticolinesterazice sunt deci parasimpaticomimetice. Din grupa lor fac parte inhibitori reversibili ai colinesterazei (fizostigmina, neostigmina) şi inhibitori ireversibili. Acestea din urmă sunt substanţe toxice (insectofungicide organofosforate tip paration, gazele de luptă neuroparalitice tip sarin, soman, tabun).

21.1. MEDICAŢIA ANTIEPILEPTICĂ [N 03]

Clasificarea modernă a epilepsiei (*„mal comiţial"*) foloseşte criterii combinate, în primul rând clinice, completate apoi cu cele electroencefalografice. O clasificare oarecum simplificată a epilepsiei şi medicaţia de elecţie la unele forme clinice → Tabelul 21.1.

Un rol deosebit în tratamentul epilepsiei îl are cunoaşterea neurotransmiţătorilor din SNC şi a acţiunii lor asupra receptorilor postsinaptici de la nivelul emisferelor cerebrale. Interesează, pentru efectul terapeutic, cei cu efect inhibitor asupra neuronilor corticali. Din această categorie face parte acidul gama-aminobutiric (GABA), un neurotransmiţător important de la nivelul scoarţei cerebrale. Un rol asemănător au dopamina, care acţionează asupra receptorilor dopaminergici şi serotonina (5 hidroxitriptamina = 5-HT) care acţionează asupra receptorilor serotoninergici 5-HT_1 şi 5-HT_2. O acţiune opusă, de excitaţie, o

Tabelul 21.1. Clasificarea epilepsiei şi medicaţia de elecţie la unele forme clinice

Tipuri de epilepsie	Forme clinice	Entităţi morbide	Caracteristici clinice şi electroencefalografice	Medicamente indicate: I = de primă intenţie II = de a doua alegere III = de a treia alegere
Epilepsia focală (parţială, localizată) şi sindroame convulsive localizate	Epilepsie parţială idiopatică cu debut dependent de vârstă	Epilepsia benignă din copilărie	Crize nocturne. Vindecare la 15 ani. EEG: vârfuri-undă în aria centro-temporală.	II: fenobarbital
		Epilepsia din copilărie cu paroxisme occipitale	EEG: vârfuri-undă în aria occipitală	
	Epilepsie parţială simptomatică	Epilepsia parţială continuă progresivă din copilărie (sindrom Kojevnikov)	Alternează crize de contracturi localizate fără pierderea cunoştinţei cu mari atacuri epileptice.	I: carbamazepin II: asociere cu lamotrigin III: asociere cu valproat de sodiu sau cu fenitoin
		Epilepsia parţială simptomatică	Cauze: anomalii congenitale cerebrale; leziuni traumatice, infecţioase, vasculare, tumorale, degenerative. Este mai frecventă la adulţi.	I: carbamazepin II: valproat de sodiu; fenitoin; fenobarbital
	Epilepsie temporală	Epilepsia psihomotorie	Alterarea conştienţei, a memoriei, a limbajului. Apar mişcări automate (automatisme motorii), halucinaţii senzoriale, tulburări vegetative.	I: carbamazepin III: fenitoin
	Epilepsie parţială criptogenetică			I: carbamazepin II: gabapentin
Epilepsia generalizată şi sindroame convulsive generalizate	Epilepsie generalizată idiopatică (esenţială) cu debut dependent de vârstă	Epilepsia mioclonică benignă a sugarului	Contracţii musculare bruşte, nesistematizate, repetate la intervale variabile.	
		Epilepsia mioclonică juvenilă (mic rău impulsiv)		I: valproat de sodiu II: etosuximid + valproat de sodiu
		Crizele de absenţă ale copilului (mic rău epileptic = *petit mal*)	Crize scurte de pierdere a stării de conştienţă, fără căderi, fără contracturi musculare.	I: etosuximid II: valproat de sodiu
	Crize de mare rău epileptic (*grand mal*) generalizate primar (epilepsia majoră)		Constau în aură, urmată de pierderea conştienţei şi faza de contractură tonică generalizată, apoi de contracţii clonice repetate. Se termină cu faza de relaxare. EEG: aspect de vârfuri-undă.	I: valproat de sodiu II: carbamazepin III: fenobarbital; fenitoin

Continuare tabelul 21.1.

Epilepsia generalizată şi sindroame convulsive generalizate (continuare)	Crize de mare rău epileptic generalizate secundar (grand mal focal)			I: carbamazepin II: asociere cu lamotrigin III: asociere cu valproat de sodiu sau cu fenitoin
	Crize precipitate prin stimuli specifici	Epilepsia fotogenă	Produsă de stimuli luminoşi cu variaţiuni mari şi rapide ale intensităţii (de exemplu,la televizor).	
	Epilepsia generalizată simptomatică	Cauze cunoscute	Cauze traumatice, infecţioase, tumorale, vasculare, degenerative.	
	Sindroame particulare	Spasme infantile (sindrom West)	Apar la copii sub formă de tic „*salaam*". Este o encefalopatie mioclonică infantilă cu hipsaritmie.	I: nitrazepam sau valproat de sodiu; ACTH (Synachten®) II: clonazepam III: piridoxină (vitamina B_6)
		Sindromul Lennox-Gastaut (*petit mal* variant)	Apare la copii: crize generalizate tonice, alternând cu absenţe; deficit intelectual. EEG: vârfuri-unde lente difuze.	I: valproat de sodiu II: în convulsii severe: clonazepam; fenobarbital; fenitoin ± carbamazepin; în convulsii uşoare: etosuximid
		Epilepsia akinetică	Crizele constau în pierderea cunoştinţei, căderi şi imobilitate, dar fără contracturi musculare.	I: valproat de sodiu; II: etosuximid + valproat de sodiu; clonazepam
Epilepsii cu origine nedeterminată (focală sau generalizată)		Epilepsia mioclonică severă a copilului		I: valproat de sodiu II: clonazepam
		Afazia epileptică câştigată (sindrom Landau-Kleffner)		
Sindroame speciale	Convulsiile febrile ale sugarului şi copilului mic		Apar la vârste între 6 luni şi 3 ani, la începutul unui episod febril care trebuie să depăşească 38,5°C şi în absenţa oricăror tulburări neurologice obiective sau a vreunei modificări metabolice. Se pot repeta până la vârsta de 5 ani.	În criza convulsivă: diazepam i.v. lent. Tratament de fond: fenobarbital.

au receptorii glutamici, care, pentru obţinerea efectului terapeutic, impun blocarea prin diferite medicamente antiepileptice. Astfel, fenobarbitalul acţionează prin creşterea nivelului de GABA şi blocarea canalelor de sodiu, dar nu are efect asupra receptorului glutamic; fenitoina are efect doar prin blocarea receptorilor glutamici; carbamazepina acţionează doar prin blocarea canalelor de sodiu; acidul valproic prin stimularea GABA şi blocarea canalelor de sodiu; lamotrigin numai prin blocarea canalelor de sodiu; gabapentin prin stimularea GABA.

În domeniul epilepsiei, mai jos este descrisă medicația utilizată în terapia de fond a acestei boli, terapie cu o durată de circa 3-4 ani. Toate medicamentele pentru terapia de fond a epilepsiei se administrează pe cale orală. Pentru tratamentul de urgență al unei crize, rămân doar măsurile de protejare a bolnavului împotriva eventualelor accidente și – în criza de mare rău epileptic – a riscului de înghițire a limbii. În crizele convulsive prelungite și în starea de rău epileptic se administrează diazepam i.v. lent sau intrarectal ori propofol i.v. lent, la acesta din urmă fiind necesară asigurarea monitorizării și a unui suport ventilator (se face intubația orotraheală a bolnavului și se conectează la un ventilator automat).

Medicația de fond a epilepsiei include:

~ antiepileptice de ordinul I (de primă alegere), care pot asigura de la început și singure controlul crizelor (în acest caz este o monoterapie);

~ antiepileptice de ordinul II (de a doua alegere), care se asociază celor dintâi sau le înlocuiesc în caz de intoleranță;

~ antiepileptice de ordinul III, care se adaugă ulterior numai în caz de nevoie și suplimentează cura de tratament.

De notat că pentru unele forme de epilepsie un medicament poate fi de primă alegere (se încadrează în ordinul I), iar pentru alte forme, același medicament se poate situa în ordinul II. Din acest motiv vom face clasificarea antiepilepticelor după structura lor chimică [→ Tabelul 21.2.], cu menționarea principalelor caracteristici.

Dintre medicamentele antiepileptice disponibile menționăm următoarele:

~ **Acidul valproic (Convulex®; Depakine®; Orfiril®)**, sub forma solubilă de valproat de sodiu, este antiepilepticul cu cele mai largi *indicații*, situându-se ca primă intenție în tratamentul de fond din epilepsia generalizată idiopatică cu crize majore, epilepsia secundar generalizată, epilepsia generalizată cu crize mioclonice, epilepsia cu absențe tipice, epilepsia parțială idiopatică și cea simptomatică. *Reacții adverse* → Reacții adverse prin efecte toxice în cap. 30. Administrare orală, fiind disponibil ca sirop, capsule gastrorezistente, comprimate filmate cu cedare controlată, granule cu eliberare prelungită în plicuri.

~ **Carbamazepin (Finlepsin®; Neurotop®; Tegretol®)** are o largă întrebuințare fiind *indicat* ca tratament de fond în epilepsia psihomotorie, epilepsia parțială idiopatică și simptomatică (primă alegere), epilepsia secundar generalizată. *Reacții adverse* → Tabelul 21.2. Pentru detalii → Cap. 30 – REACȚII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR. Administrare orală.

~ **Clonazepam (Rivotril®)** este *indicat* ca tratament de fond în epilepsia mioclonică, în crize akinetice și în spasme infantile. Administrare orală.

~ **Etosuximid (Petinimid®)** are *indicații* restrânse la tratamentul de fond al epilepsiei minore (crize de absență ale copilului), fiind în această formă de ord. I. Administrare orală.

~ **Fenitoin (Phenhydan®)** este difenilhidantoină. *Indicaţii*: în tratamentul de fond al crizelor de mare rău epileptic (ord. III ca opţiune) şi în epilepsia psihomotorie. Ca tratament de fond, administrare *per os*. În tratamentul de urgenţă al anumitor crize se administrează i.v. lent.

~ **Fenobarbital (luminal)**. Aparţine grupei barbiturice. Este cel mai vechi antiepileptic şi care încă mai face parte din arsenalul împotriva acestei boli, dar cu o arie de utilizare mai restrânsă. Indicaţii: ca tratament de fond antiepileptic de ordinul II în crize parţiale; este de ordinul III în crize majore *(grand mal)*, de ordinul I în convulsii febrile. *Reacţii adverse* → Tabelul 21.2. (Pentru detalii privind reacţiile adverse ale fenobarbitalului → Cap.30). Administrare per os în tratamentul de fond al epilepsiei şi i.m. în criza de convulsii febrile. ***Atenţie:*** NU se administrează i.v., fiind soluţie uleioasă!

~ **Lamotrigin (Epiral®; Lamictal®)** acţionează inhibând eliberarea de glutamat (care are efect excitant) în centrii nervoşi. Indicaţii: tratament de fond în epilepsia generalizată idiopatică (rezistentă la alte antiepileptice), epilepsia secundar generalizată, convulsii mioclonice, epilepsia parţială simptomatică. Administrare *per os*.

Tabelul 21.2. Medicaţia antiepileptică

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale	Indicaţii	Reacţii adverse principale
Derivaţi de acizi graşi	Acid valproic (valproat de sodiu)	Convulex® (capsule, sirop); Depakine® (compr. filmate, sirop, granule cu eliber. prelungită, fiole pentru i.v. şi PEV) Orfiril® (sirop, comprimate, capsule); Petilin® (comprimate filmate)	Crize de mare rău epileptic (epilepsia majoră); crize mioclonice; convulsii parţiale; crize akinetice; spasme infantile; crize de absenţă	Astenie; LES; alopecie; edeme; dureri epigastrice; vărsături; disfuncţii hepatice; enurezis; cefalee; somnolenţă; confuzii; tremurături; parestezii; spasme musculare; leucopenie; trombocitopenie; fenomene hemoragice
Barbiturice	Fenobarbital	Fenobarbital; Luminal (compr., fiole pentru i.m.)	Crize de mare rău epileptic; convulsii parţiale	Erupţii alergice; somnolenţă
Benzodiazepine	Clonazepam	Rivotril® (comprimate)	Convulsii mioclonice; convulsii parţiale; crize akinetice; absenţe; spasme infantile.	Oboseală; depresie respiratorie; incontinenţă urinară; somnolenţă; ataxie; tulburări de comportament; tulburări de coordonare; tulburări vizuale.
	Diazepam	Diazepam (compr., fiole pentru administrare i.m. şi i.v. lent); Diazepam-Desitin (sol. rectală preambalată în tuburi pentru clismă)	Medicament de urgenţă în starea de rău epileptic (rău convulsiv). NU face parte din tratamentul de fond al epilepsiei. Anxiolitic.	Oboseală; insuficienţă respiratorie până la apnee; hipotensiune arterială; constipaţie; icter; somnolenţă; tulburări de vedere; scăderea libidoului.

Continuare tabelul 21.2.

Derivaţi de carboxamidă	Carbamazepină	Carbamazepin; Finlepsin*; Neurotop*; Stazepine*; Tegretol* (toate sunt sub formă de compr.); Timonil* (compr. şi sirop de uz pediatric)	Crize de mare rău epileptic (epilepsia majoră); crize tonico-clonice generalizate secundar; convulsii parţiale;	Febră; edeme; sindrom Stevens-Johnson; astenie; mialgii; erupţii alergice; artralgii; adenopatii; fibroză pulmonară; tromboflebite; bradicardie; HTA; gingivită; dureri abdominale; vărsături; diaree; hepatomegalie; icter; disurie; hematurie; cefalee; ameţeli; somnolenţă; confuzii; parestezii; nistagmus; anemie; leucopenie; trombocitopenie; hipocalcemie; scăderea libidoului.
	Oxcarbazepină	Trileptal* (compr. filmate)	Crize tonico-clonice generalizate secundar; convulsii parţiale.	Erupţii alergice; astenie; ameţeli; cefalee; somnolenţă; vărsături; dureri abdominale; diaree sau constipaţie
Derivaţi de hidantoină	Difenilhidantoină	Fenitoin (comprimate); Phenhydan* (fiole inj.)	Crize de mare rău epileptic; epilepsia psihomotorie; consolidarea stării de revenire postcriză	Erupţii alergice; LES; osteomalacie; gingivită hipertrofică; epigastralgii; vărsături; icter colestatic; somolenţă; cefalee; vertij; diplopie; anemie; leucopenie; trombocitopenie.
Derivaţi de succinimide	Etosuximid	Petinimid* (capsule, sirop)	Micul rău epileptic (epilepsia minoră)	Urticarie; anorexie; greaţă; fenomene de tip parkinsonian; anemie; leucopenie; trombocitopenie.
Diverse alte antiepileptice	Lamotrigin	Lamotrigin (compr.); Epimil*; Lamictal* (comprimate)	Crize tonico-clonice generalizate secundar; convulsii parţiale.	Ameţeli; cefalee; ataxie; diplopie; tulburări de comportament; vărsături.
	Gabapentin	Gabagamma* (caps.); Neurontin* (capsule)	Convulsii parţiale (asociat altor antiepileptice)	Astenie; ameţeli; somnolenţă; ataxie; vărsături.

REGULI ŞI MĂSURI DE PRECAUŢIE ÎN CURSUL TRATAMENTULUI ANTIEPILEPTIC
(în atenţia asistenţilor medicali)

1. Se începe cu un singur medicament antiepileptic, cel corespunzător tipului de epilepsie diagnosticat şi considerat de primă intenţie.

2. Medicamentul se administrează zilnic, fără nicio pauză şi se împarte în mai multe prize zilnice, conform indicaţiilor din prospect.

3. Doza inițială va fi cea mai mică doză eficace și NU doza maximă.

4. Se poate crește doza, dar treptat și fără a o depăși pe cea maximă prevăzută.

5. În caz de reapariție a manifestărilor epileptice se trece la asocierea cu un al doilea antiepileptic stabilit pentru forma clinică respectivă.

6. În caz de reacții adverse importante poate fi necesară înlocuirea unui medicament cu altul. Înlocuirea se face progresiv, în decurs de 2-3 săptămâni, scăzând treptat doza medicamentului care trebuie scos și crescând treptat doza celui nou.

7. Periodic, bolnavul se va prezenta la cabinetul de specialitate pentru control clinic și al EEG.

8. Pe toată durata tratamentului (uneori 3-4 ani), orice persoană care primește antiepileptice va fi urmărită (monitorizată) pentru a surprinde apariția reacțiilor adverse posibile. Se vor face – la intervalele stabilite de medicul specialist – hemograma și examenul de urină. Reamintim că reacțiile adverse ale medicației antiepileptice sunt foarte numeroase și unele foarte grave [→ Tabelul 21.2. și cap. 30 – REACȚII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR].

9. În unele cazuri, dacă este necesar, se urmărește concentrația serică a medicamentelor antiepileptice. Există anumite valori-limită ale eficienței fără a apărea efecte toxice, valori față de care nu trebuie făcute abateri în minus sau în plus.

10. Suprimarea definitivă a oricărei medicații antiepileptice NU se face brusc, ci scăzând treptat doza în decurs de 2-3 săptămâni.

21.2. MEDICAȚIA ANTIPARKINSONIANĂ [N 04]

Boala Parkinson este rezultatul unor leziuni degenerative situate în corpii striați (care fac parte din nucleii diencefalici de la baza emisferelor cerebrale). Apare după vârsta de 50 de ani și are caracter progresiv, durând ani îndelungați. Sunt caracteristice acestei boli tulburările motorii de tip extrapiramidal: rigiditate, tremurături ale extremităților, dificultăți de mers, vorbire monotonă, lipsa mimicii feței. În afara bolii Parkinson propriu-zise există și un sindrom parkinsonian postencefalitic și după unele medicamente (după trimetazidin = Preductal®).

Medicația antiparkinsoniană cuprinde două grupe principale: anticolinergice și dopaminergice.

21.2.1. AGENȚI ANTICOLINERGICI

Aceste medicamente acționează blocând efectele acetilcolinei, având deci o acțiune parasimpaticolitică. Diminuează rigiditatea musculară prin combaterea spasmelor. Sunt *contraindicate* în glaucom și în hipertrofia de prostată (împiedică actul micțiunii cu un element funcțional în plus). Administrare orală. Preparate disponibile:

- **Trihexifenidil (Romparkin).**
- **Biperiden (Akineton®).**

21.2.2. AGENŢI DOPAMINERGICI

Unii dintre aceştia se transformă în organism direct în dopamină, alţii favorizează sinteza presinaptică şi eliberarea dopaminei, iar alţii cresc concentraţia dopaminei în corpii striaţi sau stimulează receptorii dopaminergici din aceştia (efect agonist). Au reacţii adverse numeroase. Administrare orală.

Preparate disponibile:

- **Levodopa;**
- **Levodopa + Carbidopa (Carbidopa/ Levodopa Teva®);**
- **Amantadina (Viregyt K®)** este şi un antivirotic activ asupra lui *Myxovirus influenzae* (virusul gripal). *Reacţii adverse* importante.
- **Bromocriptină** este *contraindicată* în sarcină, fiind inhibitor al prolactinei; la fel **pergolidum** şi **dihidroergocriptina.**
- **Selegilină (Selegos®)** este un inhibitor al monoaminooxidazei (IMAO) tip B, enzimă care degradează dopamina din centrii nervoşi. Prin acţiunea sa, blocând enzima, selegilina asigură o concentraţie mai mare de dopamină în corpii striaţi şi scade necesarul de levodopa din tratament.

21.3. MEDICAŢIA ANTIVERTIGO [N 07 C]

Cuprinde preparate folosite împotriva ameţelilor de origine labirintică, împotriva răului de mişcare (în diferite mijloace de transport) şi în sindromul Ménière. Acţionează prin vasodilataţie în teritoriul arteriolelor labirintice. Menţionăm dintre aceste produse:

- **Betahistină (Betaserc®)**, cu administrare orală.
- **Cinarizină (Stugeron®)**, utilizată şi în tulburări circulatorii cerebrale, în migrenă. Administrare orală.

22. MEDICAŢIA PSIHOTROPĂ

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Analeptic = medicament care restabileşte forţa activităţii şi stimulează anumite funcţii.

Inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO) → Cap. 31 – INTERACŢIUNI ŞI INCOMPATIBILITĂŢI MEDICAMENTOASE.

Nootrop = care acţionează asupra funcţiilor intelectuale, stimulându-le.

Prin medicaţie psihotropă se înţelege totalitatea substanţelor care influenţează starea psihică. Dintre acestea, unele sunt **psiholeptice**, având efecte de calmare, de liniştire sau hipnotice (de inducere a somnului). O altă clasă o reprezintă **psihoanalepticele**, care au acţiune inversă, de stimulare şi tonifiere a stării psihice.

22.1. MEDICAMENTE PSIHOLEPTICE [N 05]

Substanţele din această clasă sunt deprimante centrale, având efecte de calmare, de liniştire sau de inducere a somnului.

22.1.1. ANTIPSIHOTICE (NEUROLEPTICE) [N 05 A]

Antipsihoticele acţionează prin blocarea diferiţilor receptori ai sistemului nervos central, reducând efectul unor neurotransmiţători (de exemplu, al dopaminei prin blocarea receptorilor dopaminergici). Rezultatele obţinute constau în: diminuarea gândirii dezorganizate şi paranoide; un răspuns mai bun la psihoterapie; creşterea nivelului de activitate al bolnavilor cu tendinţă la izolare; modificarea comportamentelor bizare; reducerea ideilor delirante, a halucinaţiilor şi a confuziei mintale; diminuarea agitaţiei psihomotorii. De notat că NU au şi acţiune hipnotică (NU provoacă somn).

Farmacoterapie. Indicaţii: schizofrenie; faza maniacală din cursul afecţiunilor bipolare; stări de agitaţie psihomotorie; deliruri; sindroame organice cu

Tabelul 22.1. Clasificarea medicamentelor psihotrope şi principalele reprezentante din fiecare categorie

Clasa	Grupa			Exemple de medicamente
Psiholeptice	Antipsihotice (neuroleptice)	Antipsihotice tipice	Fenotiazine cu diferite structuri chimice	Clorpromazină; levomepromazină; flufenazină; proclorperazină; tioridazină
			Derivaţi de butirofenonă	Haloperidol
			Compuşi cu litiu	Carbonat de litiu
			Derivaţi de tioxanten	Flupentixol; zuclopentixol
		Antipsihotice atipice	Diazepine, oxazepine, tiazepine	Clozapină.; olanzapină; quetiapină
			Benzamide	Amisulprid; sulpirid; tiaprid;
			Derivaţi de indol	Ziprasidon
			Derivaţi cu diferite alte structuri chimice	Risperidon; zotepin
	Anxiolitice (tranchilizante)		Benzodiazepine	Diazepam; clordiazepoxid (Napoton®); medazepam (Rudotel®); oxazepam; lorazepam; bromazepam; alprazolam (Xanax®)
			Derivaţi de difenilmetan	Hidroxizină
			Carbamaţi	Meprobamat
	Hipnotice şi sedative		Barbiturice	Amobarbital; ciclobarbital
			Combinaţii diverse conţinând barbiturice	Extraveral (= fenobarbital + extract de valeriană)
			Benzodiazepine	Nitrazepam ;flunitrazepam; midazolam;
			Produse înrudite cu benzodiazepine	Zopiclon; zolpidem
Psihoanaleptice	Antidepresive		Inhibitori neselectivi ai recaptării monoaminelor	Imipramină; clomipramină; amitriptilină; nortriptilină; doxepină
			Inhibitori selectivi ai recaptării monoaminelor	Fluoxetină; paroxetină; sertralină
			Alte antidepresive	Mianserină; mirtazapină; bupropionă; venlafaxin
	Psihostimulente şi nootrope		Derivaţi de xantină	Cofeina
			Alte psihotimulante şi nootrope	Meclofenoxat; piritinol; piracetam

afectare cerebrală; psihoze halucinatorii; psihoze toxice; psihoze senile; anxietatea severă la alcoolicii cronici şi la toxicomani; nevroze.

Antipsihoticele se împart în două grupe: antipsihotice tipice (convenţionale) şi antipsihotice atipice. Dintre cele atipice, unele au proprietatea de a acţiona asupra manifestărilor bipolare din anumite psihoze, adică acele manifestări care se situează la extreme: pe de o parte simptome negative (adinamie, lipsă de reactivitate, pasivitate, negativism, izolare, stare de depresie), iar pe de altă parte simptome pozitive (crize maniacale, agitaţie, furie, ostilitate, halucinaţii, agresivitate, logoree, reacţii impulsive etc.) [→Tabelele 22.2. şi 22.3.]

Dintre ***antipsihoticele tipice (convenţionale)*** trebuie cunoscute:

~ **Clorpromazina (Plegomazin®**- fiole), medicament utilizat în special în psihiatrie în stări de agitaţie, delir, halucinaţii (manifestări întâlnite în schizofrenie, mania acută, demenţa presenilă şi senilă). Se mai foloseşte în stări de tensiune psihică, disfuncţii neurovegetative severe, boli interne condiţionate nervos. *Reacţii adverse:* somnolenţă, astenie, fenomene alergice. *Contraindicaţii*: stări depresive; insuficienţă hepatică sau renală; diskinezii biliare atone; hipotensiune arterială. Administrare orală şi i.m.

~ **Proclorperazina (Emetiral** – comprimate) are efecte antipsihotice asemănătoare clorpromazinei, dar este în plus antiemetic. Alte *indicaţii* (în afara celor de antipsihotic): rău de mişcare; crize migrenoase; sindrom vertiginos; vărsături de orice etiologie.

~ **Haloperidol (Haldol®)** poate fi administrat oral (comprimate, soluţie orală în picături) sau injectabil. *Indicaţii*: stări de agitaţie, agresivitate, crize maniacale, halucinaţii în cursul schizofreniei sau al psihozei maniaco-depresive, precum şi în anumite psihonevroze. *Reacţii adverse:* stări depresive; hipotensiune arterială; sindrom parkinsonian. *Contraindicaţii*: stări de depresie.

~ **Zuclopentixol (Clopixol®)** este antipsihotic, antihalucinator şi sedativ; *indicat* în schizofrenie, delir cronic, psihoze halucinatorii. *Reacţii adverse:* somnolenţă, tulburări motorii, sindrom extrapiramidal, hipotensiune arterială ortostatică. Se prezintă în forme de administrare orală (comprimate filmate şi soluţie orală în picături) şi fiole pentru i.m.

Dintre ***antipsihoticele atipice*** semnalăm:

~ **Olanzapin (Zyprexa®)**, antagonist al receptorilor serotoninergici şi care acţionează asupra manifestărilor bipolare din schizofrenie, în special asupra manifestărilor maniacale. Administrare orală sau parenterală în doze progresive.

~ **Sulpirid (Eglonyl®)** este medicament dezinhibitor, slab sedativ şi antidepresiv. *Indicaţii*: psihoze; stări posttraumatice cerebrale cu fenomene anxioase şi depresive; nevroze cu inhibiţie; tulburări de comportament la copii. Administrare orală sau parenterală.

~ **Risperidon (Essens®)**, antipsihotic atipic, este antagonist al receptorilor serotoninergici şi dopaminergici. *Indicaţii*: schizofrenie, psihoza maniaco-depresivă şi alte psihoze cu manifestări bipolare (adică simptome negative, alternând cu cele pozitive). *Reacţii adverse:* insomnii; agitaţie; constipaţie; tulburări digestive; tulburări de vedere. Administrare orală sau i.m. în doze progresive.

~ **Tiaprid (Tiapridal®)** este blocant selectiv şi exclusiv al receptorilor dopaminergici. Indicaţii: psihoze însoţite de stări de agitaţie şi agresivitate; hiperkinezii; tulburări de comportament. *Reacţii adverse*: astenie; somnolenţă; hipotensiune arterială; stări depresive; hipertermie malignă. Administrare orală sau parenterală.

Atenţie, antipsihoticele – în special cele atipice – produc *reacţii adverse* uneori foarte grave: cardiace, hematologice şi neurologice, principala fiind apariţia unui sindrom extrapiramidal care îmbracă uneori aspect parkinsonian. Persoanele sub tratament trebuie tot timpul monitorizate (urmărite).

Tabelul 22.2. Antipsihotice tipice (convenţionale)

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale	Forme de prezentare
Fenotiazine cu diferite structuri chimice	Clorpromazină	Plegomazin®	Fiole inj. i.m.
	Levomepromazină		Comprimate; fiole inj. i.m.
	Clorproetazină	Neuriplege®	Drajeuri
	Proclorperazină	Emetiral®	Drajeuri, supozitoare
	Tioridazină	Tioridazin	Drajeuri
Derivaţi de butirofenonă	Haloperidol	Haldol®; Haloper®	Comprimate; soluţie orală; fiole inj. i.m.
Derivaţi de tioxanten	Flupentixol	Fluanxol depot®	Fiole inj. i.m.
	Zuclopentixol	Clopixol®	Comprimate filmate; soluţie orală

Tabelul 22.3. Antipsihotice atipice

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale	Forme de prezentare
Benzamide	Amisulprid	Solian®	Comprimate
	Sulpirid	Eglonyl®	Capsule; comprimate; fiole inj.
Diazepine, oxazepine şi tiazepine	Clozapin	Leponex®	Comprimate
	Olanzapin	Zyprexa®	Comprimate filmate; comprimate orodispersabile; pulbere pentru soluţie inj.
	Quetiapin	Seroquel®	Comprimate filmate
Derivaţi de indol	Ziprasidon	Zeldox®	Capsule; pulbere (liofilizat) pentru soluţie inj.i.m.
Derivaţi cu diverse alte structuri chimice	Risperidon	Rispolept®	Comprimate filmate; soluţie orală; pulbere pentru suspensie injectabilă i.m.
	Zotepin	Zoleptil®	Drajeuri

Litiul este utilizat sub formă de carbonat de litiu în tratarea episoadelor acute hipomaniacale şi maniacale, în tratamentele pe termen lung ale afecţiunilor bipolare, în episoadele maniacale recurente şi pentru stabilizarea stărilor fluctuante din tulburările afective ciclice. Dat fiind potenţialul său toxic, litiul este contraindicat la bătrâni, la bolnavii cardiaci şi renali, la persoane suferinde de boli vasculare, afecţiuni tiroidiene, epilepsie sau cu sechele cerebrale.

22.1.2. ANXIOLITICE (TRANCHILIZANTE) [N 05 B]

Aceste medicamente reduc starea de tensiune psihică, teama, neliniştea şi reacţiile psihomotorii; echilibrează afectul şi induc o stare de calm, chiar de indiferenţă, fără să provoace – în general – o stare de somnolenţă.

~ **Diazepam** – este un derivat benzodiazepinic cu largă utilizare în psihiatrie. Ca tranchilizant este *indicat* în stări anxioase, nevroze, tulburări vegetative care apar în cursul bolilor cardiace sau digestive. Ca anticonvulsivant se foloseşte în starea de rău epileptic, crize convulsive generalizate, eclampsie. În cazurile uşoare se administrează oral, iar în urgenţe se administrează i.v. sau pe cale rectală (**Diazepam-Desitin** în pompiţe de unică folosinţă p.r.)

~ **Alprazolam (Xanax®)** – este tot o benzodiazepină, având efect mai rapid şi durată de acţiune mai scurtă. *Indicaţii*: depresie anxioasă; atacuri de panică; sindromul de intestin iritabil. Administrare orală.

~ **Medazepam (Rudotel®)** – este o benzodiazepină *indicată* în modificări ale stării psihice induse de boli interne, în tulburări neurovegetative, în sindromul de abstinenţă la alcoolici. Administrare orală.

~ **Hidroxizin** – este un derivat de difenilmetan cu acţiune tranchilizantă şi de relaxare a musculaturii. *Reacţii adverse:* cefalee, somnolenţă, astenie; greaţă; hipotensiune arterială; fenomene alergice. Administrare orală.

~ **Meprobamat** face parte ca structură chimică din carbamaţi şi are *indicaţii* asemănătoare hidroxizinei. *Reacţii adverse:* somnolenţă, ameţeli; greaţă, vărsături, diaree, fenomene alergice. Administrare orală.

Pentru detalii → Tabelul 22.4.

22.1.3. HIPNOTICE ŞI SEDATIVE [N 05 C]

Aceste medicamente au efect de calmare a stării psihice şi de inducere a somnului. Unele se folosesc şi pentru preanestezie.

~ **Fenobarbital** (comprimate şi fiole pentru i.m.) – are o largă utilizare. Este *indicat* mai ales ca anticonvulsivant (injectabil în doze relativ mari); antiepileptic de ordinul II în crizele parţiale şi de ordinul III în crizele de mare rău epileptic, în cure lungi (ani) pe cale orală. Dozele în scop sedativ şi hipnotic sunt mai mici. *Reacţii adverse:* erupţii alergice; somnolenţă. *Contraindicaţii*: insuficienţă

Tabelul 22.4. Principalele medicamente anxiolitice (tranchilizante) [N.05 B]

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale	Forme de prezentare	Observaţii
Derivaţi de benzodiazepină	Alprazolam	Prazolex®; Xanax®	Comprimate	Efect rapid; durată de acţiune scurtă
	Bromazepam	Calmepam®; Lexotanil®	Comprimate	În doze mici, indicat în insomnii
	Diazepam	Valium	Comprimate; fiole; soluţie rectală	Anticonvulsivantul de elecţie în pediatrie
	Lorazepam	Anxiar®	Comprimate	
	Medazepam	Eurozepam; Rudotel®	Capsule; comprimate	
Derivaţi de difenilmetan	Hidroxizin	---	Drajeuri	Reacţii adverse numeroase
Carbamaţi	Meprobamat	---	Comprimate	Reacţii adverse numeroase

hepatică şi renală. Dintre combinaţiile fenobarbitalului, menţionăm **Extraveral**, comprimate în care fenobarbitalul este asociat cu extract de valeriană.

~ **Nitrazepam** (comprimate) – este un derivat de benzodiazepină, utilizat mai mult ca antiepileptic de ordinul II.

~ **Midazolam** (**Dormicum®** – comprimate şi fiole pentru im. şi i.v.) – tot derivat de benzodiazepină, este folosit oral ca hipnotic şi injectabil în preanestezie şi în inducţia anesteziei.

~ **Zolpidem** (**Hypnogen®**; **Ladinox**) – se administrează pe cale orală în insomnii de toate tipurile. *Reacţii adverse:* somnolenţă, ameţeli, tulburări de echilibru, ataxie, confuzie.

Tabelul 22.5. Principalele hipnotice şi sedative [N 05 C]

Grupa chimică	D.C.I.	Denumiri comerciale	Forme de prezentare	Observaţii
Barbiturice	Amobarbital	---	Comprimate	
	Ciclobarbital	---	Comprimate	
	Fenobarbital	Luminal	Comprimate; fiole pentru administrare i.m.	În plus, este anticonvulsivant, antiepileptic de ordinul II şi antihipertensiv
Benzodiazepine	Midazolam	Dormicum®	Comprimate; fiole pentru administrare i.m., i.v.	
	Nitrazepam	---	Comprimate	
Produse înrudite cu benzodiazepinele	Zolpidem	Hypnogen®; Ladinox	Comprimate filmate	
Diverse	Tinctură de valeriană	---	Soluţie orală în picături	Obţinută din rădăcină de valeriană

22.2. MEDICAMENTE PSIHOANALEPTICE [N 06]

Analeptice înseamnă medicamente care restabilesc forţa activităţii şi stimulează anumite funcţii. Substanţele din această grupă au o acţiune tonifiantă asupra funcţiilor psihice, uneori uşor euforizantă. Ele acţionează asupra diferiţilor receptori şi neurotransmiţători din SNC. Indicaţiile majore le reprezintă stările depresive, negativismul, scăderea tonusului psihic.

22.2.1. MEDICAMENTE ANTIDEPRESIVE [N 06 A]

Acestea sunt indicate în stări în care dispoziţia bazală este scăzută, persoanele afectate prezentând o diminuare a reactivităţii, a iniţiativei, a capacităţii de muncă, a gustului pentru activităţi recreative, a sentimentelor pozitive şi totodată o înclinare către pesimism, gânduri întunecate atât pentru prezent, cât şi pentru viitor. Se pot asocia agitaţie, anxietate, atacuri de panică şi foarte frecvent anorexie psihogenă.

În prezent, medicaţia antidepresivă ţine seama de mecanismele intime de producere a depresiei şi anume de deficitul neurotransmiţătorilor de la nivelul unor centri nervoşi. Se deosebesc, astfel, stări depresive apărute prin deficit de noradrenalină, de serotonină (= 5-hidroxitriptamină = 5-HT), de dopamină, precum şi prin deficit combinat al tuturor acestor neuromediatori. O clasificare farmacodinamică a antidepresivelor indică următoarele grupe:
– antidepresive ciclice: triciclice, tetraciclice şi ciclice atipice;
– antidepresive de tip inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (= 5- HT) (*SSRI*);
– antidepresive de tip inhibitori ai recaptării noradrenalinei (*NARI*);
– antidepresive de tip inhibitori ai recaptării serotoninei şi noradrenalinei (*SNRI*);
– antidepresive de tip inhibitori ai recaptării noradrenalinei şi dopaminei (*NDRI*);
– antidepresive de tip antagonişti ai receptorilor noradrenergici şi serotoninergici (*NASRA*);
– antidepresive de tip antagonişti ai receptorilor serotoninergici şi inhibitori ai recaptării noradrenalinei şi serotoninei (*SARI*);
– antidepresive de tip inhibitori ai monoaminooxidazei (= IMAO).

Următoarele antidepresive sunt disponibile şi utilizate mai frecvent:

– **Clomipramina** (**Anafranil®**) este un inhibitor neselectiv al recaptării serotoninei şi un antidepresiv triciclic, având în plus şi efecte sedative. *Reacţii adverse*: dispnee, tahicardie; transpiraţii; cefalee; tulburări de acomodare vizuală; tremurături. Administrare orală.

~ **Amitriptilina** face parte din aceeaşi categorie, fiind în special inhibitor al recaptării serotoninei. Are şi efect sedativ, fiind *indicată şi în* atacuri de panică. *Reacţii adverse:* astenie; tahicardie, palpitaţii, hipotensiune arterială; ameţeli, halucinaţii, scăderea memoriei, labilitate emoţională. Administrare orală.

~ **Maprotilin (Ludiomil®)** este un *antidepresiv tetraciclic* care, având componentă stabilizatoare psihomotorie, este *indicat în* stările depresive însoţite de agitaţie sau de inhibiţie psihomotorie. Administrare orală.

~ **Fluoxetina (Anxetin®)** este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, *indicat în* episoade depresive majore, tulburări obsesiv-compulsive, bulimie nervoasă, sindrom de intestin iritabil. Administrare orală.

~ **Venlafaxina** este un inhibitor al recaptării serotoninei şi noradrenalinei. Utilizat şi în depresiile severe la bolnavii spitalizaţi. *Reacţii adverse:* anorexie, greaţă, constipaţie, dureri abdominale; astenie, cefalee, ameţeli, insomnie, tremurături.

Alte medicamente antidepresive → Tabelul 22.6.

Tabelul 22.6. Medicamente antidepresive [N 06 A]

Grupa	Subgrupa	D.C.I.	Denumiri comerciale şi forme de prezentare
Inhibitori neselectivi ai recaptării monoaminelor	Antidepresive triciclice	Amitriptilină	Amitriptilină (drajeuri)
		Clomipramină	Anafranil® (comprimate); Clomipramine (drajeuri)
		Doxepină	Doxepin (drajeuri)
	Antidepresive tetraciclice	Maprotilină	Ludiomil® (comprimate); Maprotilin (drajeuri)
Inhibitori ai recaptării noradrenalinei şi serotoninei		Mirtazapină	Remeron® (comprimate filmate)
		Venlafaxină	Efectin® (comprimate, capsule cu eliberare prelungită)
Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei		Citalopram	Cipramil® (comprimate filmate)
		Fluoxetină	Anxetin® (capsule); Fluoxin (capsule); Prozac® (capsule)
		Fluvoxamină	Fevarin® (comprimate filmate)
		Paroxetină	Seroxat® (comprimate filmate)
		Sertralină	Asentra® (comprimate filmate); Zoloft® (comprimate filmate, soluţie orală)
Antidepresive atipice		Bupropionă	Wellbutrin® (comprimate filmate retard)
		Mianserină	Mianserin (drajeuri); Mianserin –Desitin (comprimate filmate)
		Tianeptin	Coaxil® (comprimate filmate)
		Extract standardizat de *Hyperici herba* Ze 117	Comprimate de extract uscat de sunătoare

22.2.2. MEDICAMENTE PSIHOSTIMULENTE ŞI NOOTROPE [N 06 B]

Medicamentele din această grupă au un efect pozitiv asupra psihicului: stimulează activitatea intelectuală şi gândirea, combat lipsa de atenţie şi somnolenţa, întârzie procesele de involuţie la vârstnici.

~ **Atomoxetina (Strattera®)** este un inhibitor al transportului presinaptic al noradrenalinei în centrii corticali. *Indicaţii*: sindromul ADHD (*attention deficit and hyperactivity disorder* = deficitul de atenţie şi hiperactivitate anormală) la copii de vârstă şcolară. Administrare orală.

~ **Cofeina (Cofeină natriu benzoic** – fiole), derivat de xantină, este unul dintre cele mai vechi analeptice şi stimulente ale SNC. Are acţiune excitantă asupra scoarţei cerebrale, provocând stimulare psihomotorie şi îndepărtând senzaţia de oboseală. Actualmente, sfera de *indicaţii* este mult restrânsă: intoxicaţii cu substanţe deprimante ale SNC, hipotensiune arterială, unele cazuri de migrenă. *Reacţii adverse:* agitaţie, tremurături, insomnii, tahicardie, palpitaţii, extrasistole. Administrare s.c., dar se poate lua şi pe gură. În mod natural, cofe-

Tabelul 22.7. Medicamente psihostimulente şi nootrope [N 06 B]

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Mod de acţiune	Observaţii
Simpaticomimetice cu acţiune centrală	Atomoxetină	Strattera® (capsule)	Inhibitor al transportului presinaptic al adrenalinei	NU este euforizant. *Indicaţii:* ADHD la copii de vârstă şcolară
	Metilfenidat	Concerta® XL (comprimate filmate cu eliberare prelungită)	Blocant al recaptării noradrenalinei şi dopaminei în neuronii presinaptici	*Indicaţii:* aceleaşi
Derivaţi de xantină	Cofeina	Cofeină natriu benzoic (fiole)	Analeptic al centrilor respiratori şi vasomotori; stimulent al miocardului, vasodilatator cerebral şi coronarian.	Poate determina toxicomanie
Substanţe cu diverse structuri	Piritinol	Piritinol (drajeuri); Encephabol® (drajeuri, suspensie orală); Enerbol® (drajeuri)	Trofic al ţesutului nervos	Utilizat la copii şi adulţi
	Piracetam	Piracetam (compr.); Lucetam® (compr. filmate, fiole inj.)	Trofic al ţesutului nervos	*Indicat* la toate vârstele

ina este un alcaloid care intră în compoziția cafelei și a ceaiului. Folosită în mod repetat, poate da dependență și toleranță (cofeinomanie).

~ **Piritinol (Encephabol®; Enerbol®)** este *indicat* în astenie și surmenaj psihic, ateroscleroză cerebrală, sechele de AVC sau de traumatisme cranio-cerebrale, retard psihic la copii. Administrare orală.

~ **Piracetam (Lucetam®)** are *indicații* în sechele neuropsihice ale AVC și ale traumatismelor cranio-cerebrale, în unele come, în psihoze de involuție și boala Alzheimer. Administrare de regulă orală, dar există și fiole inj.

Pentru detalii → Tabelul 22.7.

23. SUBSTANȚE ANTIPARAZITARE ȘI INSECTICIDE

DEFINIȚII ȘI EXPLICAȚII

Malarie (paludism) = boală produsă de una dintre cele trei specii de hematozoare (plasmodii), care determină trei forme clinice diferite, fiecare dintre ele cu accese de febră ridicată apărând la intervale precise: *Plasmodium vivax*, care produce febra terță benignă (accese la câte 48 de ore); *Plasmodium malariae*, care determină febra quartă benignă (accese la câte 72 de ore); *Plasmodium falciparum*, care produce febra terță malignă (malaria tropicală). Plasmodiile sunt transmise prin înțepătura țânțarului anofel.

x
x x

23.1. PROTOZOOCIDE [P 01]

Aceste medicamente acționează asupra protozoarelor (animale unicelulare) care se împart în mai multe clase, unele fiind paraziți intestinali (giardia, entameba), altele paraziți sangvini [plasmodiile (= hematozoare), care sunt agenții malariei].

~ **Metronidazol**, derivat de dinitroimidazol, este un medicament cu indicații multiple. Forma orală (**Flagyl®**) se utilizează în tratamentul giardiazei intestinale, al trichomoniazei vaginale, al amebiazei intestinale și hepatice, al ulcerului gastroduodenal produs de *Helicobacter pylori*. Soluțiile perfuzabile i.v. sunt indicate în infecții sistemice cu bacterii anaerobe.

~ **Tinidazol (Fasigyn®)**, tot derivat dinitroimidazolic, este indicat în giardiază și amebiază intestinală și hepatică, trichomoniază urogenitală, infecții cu bacterii anaerobe; profilactic este indicat în intervenții operatorii pe tractul intestinal și în intervenții ginecologice. Administrare orală.

~ **Clorchinaldol (Saprosan®)**, derivat de hidroxichinolină, se utilizează în giardiază, trichomoniază, amebiază intestinală, enterocolite acute cu fungi patogeni și unele bacterii. Administrare *per os*.

~ **Giardinocid®** este un produs românesc naturist, pe bază de amestec de tincturi de plante. Administrare orală, în picături din soluție.

*# **Antimalaricele*** alătuiesc o grupă importantă de protozoocide pentru țările și regiunile unde mai există paludism (în România, paludismul a fost eradicat din anul 1955). Se utilizează atât curativ, pentru tratamentul malariei, cât și profilactic, pentru persoanele care fac deplasări în zone impaludate.

~ **Hidroxiclorochina (Plaquenil®)** este antimalaric de sinteză, se utilizează curativ și profilactic în malarie, dar este folosit și în tratamentul poliartritei reumatoide. *Reacții adverse:* toxicitate oculară (cheratită, retinopatie). Administrare orală.

23.2. ANTIHELMINTICE [P 02]

Medicația antihelmintică se utilizează împotriva verminozelor intestinale și a celor tisulare (sistemice). Toate medicamentele antihelmintice se administrează pe cale orală.

O clasificare a principalilor viermi (helminți) și a altor paraziți intestinali implicați în patologia umană este necesară pentru înțelegerea medicației antiparazitare [→Tabelul 23.1.]. Dintre antihelminticele uzuale menționăm:

~ **Praziquantel (Cesol-R®)** este indicat în tratamentul helmintiazelor cu trematode (viermi mici foliacei) și cu cestode (viermi lați, cei mari având formă de panglică).

~ **Albendazol (Duador®; Eskazole®; Zentel®)** are cel mai larg spectru antihelmintic, cuprinzând toate speciile de nematode (viermi cilindrici): oxiuri, ascarizi, tricocefali, ankilostoma, trichinella. În plus, se utilizează și în cazuri de echinococoză chistică (chist hidatic) inoperabile și în giardiază.

~ **Mebendazol (Vermox®)** are un spectru antihelmintic care cuprinde nematode cu sediul intestinal, dar și unele verminoze sistemice (trichineloza, echinococoza inoperabilă).

~ **Pirantel pamoat (Helmintox®)** este indicat în oxiuroză, ascaridioză, ankilostomiază.

~ **Pirviniu clorat (Vermigal®)** se utilizează în oxiuroză și strongiloidoză. De notat că produce colorarea în roșu a scaunelor.

~ **Piperazină adipat (Nematocton®)** are indicații mai restrânse: oxiuroză și ascaridioză.

~ **Levamisol (Decaris®)** se folosește în tratamentul ascaridiozei, dar și ca imunomodulator în poliartrita reumatoidă.

Tabelul 23.1. Clasificarea și caracteristicile principalilor paraziți intestinali

Clasa	Specia	Denumirea bolii produse	Lungimea parazitului	Mod de transmitere	Antihelmintice de electie	Observații
Trematode (viermi foliacei unisegmentari)	*Fasciola hepatica*	Fascioloză	3 cm	Prin dejecții de la oi, capre, vite	Praziquantel (Cesol-R®); Entobex; Bithionol	Localizare în căile biliare. Produce icter.
Cestode (viermi lați tip „panglică")	*Taenia solium*	Teniază	3-5 m	Prin consum de carne de porc care conține larve (cisticerci)	Praziquantel (Cesol-R®)	Localizare în intestin. Poate produce cisticercoză cerebrală sau oculară
	Taenia saginata	Teniază	6-8 m	Prin consum de carne de vită care conține larve (cisticerci)	Praziquantel	Localizare în intestin
	Botriocefal *(Diphyllobotrium latum)*	Botriocefaloză	5-15 m	Prin consumarea anumitor specii de pești și a icrelor acestora	Praziquantel	Cel mai lung dintre helminți. Localizare în intestin
	Taenia echinococcus granulosus	Echinococoză (hidatidoză chistică)	0,5 cm	Prin dejecții de la câine sau pisică	Extirpare chirurgicală a chisturilor. Albendazol (Zentel®, Duador®)	Cel mai mic cestod. Produce chisturi hidatice în ficat, plămâni, peritoneu, splină
Nematode (viermi cilindrici)	Limbric *(Ascaris lumbricoides)*	Ascaridioză (ascariază)	10-30 cm	Transmitere fecal-orală de la om la om	Albendazol; Levamisol (Decaris®)	Localizare în intestin, dar pot migra și larvele și adulții
	Oxiur *(Oxyurus vermicularis) (Enterobius vermicularis)*	Oxiuroză (enterobiază)	0,5-1 cm	Transmitere fecal-orală de la om la om și autoinfestare	Albendazol; Mebendazol (Vermox®); Nematocton	Localizare în intestin. Ouăle sunt depuse la exterior, pe piele, perianal.
	Tricocefal *(Trichiurus trichiura)*	Tricocefaloză	3-5 cm	Transmitere fecal-orală de la om la om.	Mebendazol	Localizare în cec și colon.
	Strongyloides stercoralis	Strongiloidoză	0,2-0,3 cm	Face parte din geohelminți. Larvele pătrund prin piele.	Tiabendazol (Mintezol®); Mebendazol	Localizare în intestin
	Ankylostoma duodenale	Anchilostomiază	1-2 cm	Face parte din geohelminți. Larvele pătrund prin piele	Albendazol	Localizare intestinală
	Trichinella spiralis	Trichineloză (trichinoză)	0,2-0,4 cm	Prin consum de carne de porc, de urs, de mistret	Albendazol; corticosteroizi (Prednison)	Localizare în mușchii striați
Protozoare flagelate (animale microscopice unicelulalare, mobile, înzestrate cu filamente exterioare)	*Giardia intestinalis (Lamblia intestinalis)*	Giardiază (lambliază)	10-20 μ (microni)	Transmitere fecal-orală)	Tinidazol (Fasigyn®); Metronidazol (Flagyl®); Albendazol (Zentel®)	Localizarea parazitului este în duoden, jejun și ileon.

Tabelul 23.2. Posologia la adulţi a unor medicamente utilizate în parazitoze intestinale şi în helmintiaze sistemice

Medicamentul	Paraziţii sensibili	Doza la adult	Durata tratamentului	Observaţii
Albendazol (Duador®; Eskazol®; Zentel®)	*Oxyurus (Enterobius) vermicularis; Ascaris lumbricoides; Trichocefalus trichiurus; Ankylostoma duodenale; Necator americanus*	400 mg priză unică	O zi	
	Strongyloides stercoralis	400 mg o dată/zi	3 zile	Larvele pătrund prin piele
	Trichinella spiralis	Câte 400 mg x 2/zi	10-15 zile	Este parazitoză sistemică, cu localizare în muşchii striaţi
	Neurocisticercoza (cu larve de *Taenia solium*)	Greutate < 60 kg: 15 mg/kgc/zi divizat în 2 prize Greutate > 60 kg: câte 400 mg x 2/zi	8-30 zile	Este localizarea intracraniană a larvelor
	Chisturi hidatice (cu larve de *Taenia echinococcus granulosus*)	Greutate < 60 kg: 15 mg/kgc/zi divizat în 2 prize Greutate > 60 kg: câte 400 mg x 2/zi	Cicluri repetate de câte 28 de zile	Tratament indicat în cazuri de chisturi hidatice inoperabile
	Giardia (Lamblia) intestinalis	400 mg o dată/zi	5 zile	Aceeaşi doză şi la copii
Levamisol (Decaris®)	*Ascaris lumbricoides*	150 mg priză unică	O zi	Utilizat şi ca imunomodulator în poliartrita reumatoidă
	Ankylostoma duodenale; Necator americanus	2,5-5 mg/kgc/zi	3 zile	
Mebendazol (Vermox®)	*Ascaris lumbricoides; Trichocefalus trichiurus; Ankylostoma duodenale*	Câte 100 mg x 2/zi	3 zile	
	Oxyurus vermicularis	100 mg în priză unică	1 zi	De prevenit autoreinfestarea
	Chisturi hidatice inoperabile (cu larve de *Taenia echinococcus*)	400-600 mg/zi	3-4 săptămâni	
Praziquantel (Cesol-R®)	*Taenia solium; Taenia saginata*	5-10 mg/kgc în priză unică	1 zi	Doză unică în timpul meselor
	Diphyllobotrium latum	10 mg/kgc în priză unică	1 zi	
	Hymenolepis nana	15-25 mg/kgc în priză unică	1 zi; se repetă după 10 zile	
Piperazină adipat (Nematocton®)	*Oxyurus vermicularis; Ascaris lumbricoides*	Câte 600 mg x 3/zi; se administrează înainte de masă	7 zile; eventual cura se repetă	În oxiuroză se va preveni autoreinfestarea
Pyrantel pamoat (Helmintox®)	*Ascaris lumbricoides; Oxyurus vermicularis*	10 mg/kg în priză unică	1 zi; se poate repeta după 3 săptămâni	Aceeaşi doză şi la copii
	Ankylostoma duodenale	10-20 mg/kgc în 1-2 prize/zi	1-3 zile (în funcţie de intensitatea infestării)	Larvele pătrund prin piele

Continuarea tabel 23.2.

Pyrviniu clorat (Vermigal®)	*Oxiuris vermicularis*	5 mg/kgc în priză unică	1 zi	Maxim 250-300 mg/zi
	Strongyloides stercoralis	5-10 mg/kgc/zi; administrare după masă	5 zile; eventual repetarea tratamentului după 3-4 săptămâni	

23.3. ECTOPARAZITICIDE [P 03]

Acest grup de substanțe cuprinde antiparazitare care se utilizează împotriva paraziților pielii: *Sarcoptes scabiei* (agentul etiologic al râiei), păduchii de corp, păduchii de cap etc.

Sarcoptes scabiei este un parazit foarte mic din genul acarienilor, care își sapă galerii prin piele, producând acel prurit (mâncărime) intens, caracteristic râiei (scabiei). Ca scabicide disponibile există: **unguent cu sulf și benzoat de benzil** – cremă.

Împotriva pediculozei se utilizează:

- **benzoat de benzil**- cremă;
- **malation (Pedilin®)** – șampon și emulsie;
- **permetrină (Scabex®)** – sub formă de cremă capilară;
- **phenotrin (Parasidose®)** – șampon.

24. MEDICAŢIA APARATULUI RESPIRATOR

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Aerosoli = particule solide sau lichide, de dimensiuni extrem de mici (sub 0,1 μ), dispersate într-un gaz sau în aer şi care se folosesc prin inhalare în unele boli respiratorii (laringite, bronşite, bronşiectazie, bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm bronşic, fibroză chistică).

Atelectazie pulmonară = proces anatomo-patologic în care alveolele pulmonare ajung să nu mai conţină aer şi se turtesc. Procesul poate interesa zone din plămâni de diferite mărimi, până la un lob pulmonar în intregime.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) = afecţiune a aparatului respirator caracterizată prin dispnee expiratorie persistentă şi progresivă, tuse cronică cu expectoraţie, apariţia în timp a unui emfizem pulmonar lezional (hiperaerarea plămânilor cu distrugerea ţesutului elastic pulmonar şi a septurilor interalveolare).

Bronşiectazie = dilataţie bronşică = afecţiune constând în mărirea calibrului şi deformarea mai multor bronhii, la care se adaugă infectarea lor cronică cu supuraţie bronşică (bronhoree).

Cili = expansiuni filiforme ale celulelor din căile respiratorii, animate de mişcări într-un sens care ajută la evacuarea mucusului spre exterior.

Eicosanoide = substanţe fosfolipidice derivate din acidul arahidonic care intervin în reglarea tonusului vascular, în agregarea plachetară (a trombocitelor din sânge) şi în reacţiile inflamatorii. Din grupa lor fac parte leucotrienele şi prostaglandinele [→ Autacoizii în cap. 4].

Mastocite = celule din ţesutul conjunctiv, conţinând granulaţii bazofile (se colorează în albastru intens) şi care eliberează o serie de substanţe cu rol important în mecanismele fine vasomotorii, ale alergiei, inflamaţiei, constracturii musculaturii netede, coagulării etc.: histamina, heparina, acidul hialuronic, substanţa de reacţie lentă a anafilaxiei *(slow-reacting substance of anaphylaxis = SRS-A).*

Mucoviscidoză = fibroză chistică = boală congenitală, uneori ereditară, caracterizată printr-o secreţie mucoasă îngroşată şi vâscoasă care apare în bron-

hii, canalele pancreatice şi glandele mucoaselor digestive. La nivelul organelor afectate se produc deformări chistice şi fibroză. Tulburările care survin sunt respiratorii (uneori bronşiectazie), digestive şi de absorbţie, în special a lipidelor.

x
x x

24.1. EXPECTORANTE [R 05 CA]

Aceste medicamente acţionează electiv asupra glandelor secretoare de mucus din căile respiratorii, determinând o creştere a secreţiei mucoase, dar şi o uşoară fluidificare a ei, favorizând astfel eliminarea din tractul respirator (expectoraţia).

~ **Coldrex Bronho** este un produs pe bază de guaifenisină, livrat sub formă de sirop. *Indicaţii*: bronşite acute şi cronice. *Reacţii adverse:* iritaţie gastrică, somnolenţă.

~ **Trecid®**, comprimate, sirop şi soluţie de uz intern; are aceleaşi *indicaţii*.

~ **Sirogal®**, sirop, conţine guaiacol, benzoat de sodiu şi tinctură de aconit. Aceleaşi indicaţii.

~ **Sirop expectorant®** conţine extract pectoral fluid şi clorură de amoniu. Aceleaşi indicaţii.

24.2. MUCOLITICE [R 05 CB]

Au o acţiune mai intensă asupra mucusului din căile respiratorii, micşorându-i vâscozitatea favorizând, astfel, eliminarea lui prin tuse şi degajarea căior respiratorii.

~ **Acetilcisteina (Fluimucil®; Siran®)** este indicată în afecţiuni bronhopulmonare cu abundenţă de secreţii mucoase, bronhopneumopatia obstructivă cronică, atelectazii pulmonare, bronşiectazie, mucoviscidoză. Administrare orală, în aerosoli (nebulizări), instilaţii endotraheale sau injecţii.

~ **Bromhexin (Bisolvon®)**, pe lângă efectul fluidifiant asupra mucusului, activează mişcările cililor din endoteliul căilor respiratorii, măreşte concentraţia imunoglobulinelor în parenchimul pulmonar. Administrare orală.

~ **Ambroxol (Ambolar®)** este un metabolit al bromhexinei. Aceleaşi *indicaţii*. Administrare orală.

~ **Erdosteină (Erdomed®)** are aceleaşi *indicaţii*. Administrare orală.

24.3. ANTITUSIVE [R 05 D]

Spre deosebire de expectorante şi mucolitice, aceste medicamente acţionează prin diminuarea reflexului de tuse. Sunt indicate în tusea uscată, iritativă, spastică, obositoare, chintoasă.

~ **Codeina (Codeină fosforică)** este un alcaloid din opiu care acţionează prin deprimarea centrului tusei. Este şi uşor analgezic. Administrare orală. Spre deosebire de morfină – principalul alcaloid din opiu – nu creează dependenţă şi risc de toxicomanie decât în situaţii excepţionale.

~ **Dextrometorfan (Tusin®)**. Aceleaşi *indicaţii*. Administrare orală.

~ **Oxeladină (Paxeladin®)**. Administrare orală.

~ **Butamirat (Sinecod®; Tusosedal®)**. Administrare orală.

24.4. MEDICAŢIA ANTIASTMATICĂ

În cursul crizei de astm, la nivelul numeroaselor bronhii mici şi bronhiole au loc o serie de modificări care duc la dificultăţi în expulzarea aerului prin aceste conducte aerifere, ceea ce are drept urmare apariţia dispneei expiratorii caracteristice:

~ se produce o contractură spastică a musculaturii circulare a bronhiilor mici, micşorând lumenul lor;

~ are loc o congestie a mucoasei şi infiltrarea ei cu celule limfocitare şi eosinofile, accentuând reducerea lumenului bronşic;

~ se secretă din abundenţă un mucus vâscos, care obstruează şi mai mult bronhiile.

În consecinţă, obiectivele care stau la baza tratamentului în criza de astm bronşic sunt combaterea bronhoconstricţiei (spasmului) de la nivelul bronhiilor mici, diminuarea congestiei mucoasei căilor respiratorii şi scăderea secreţiei

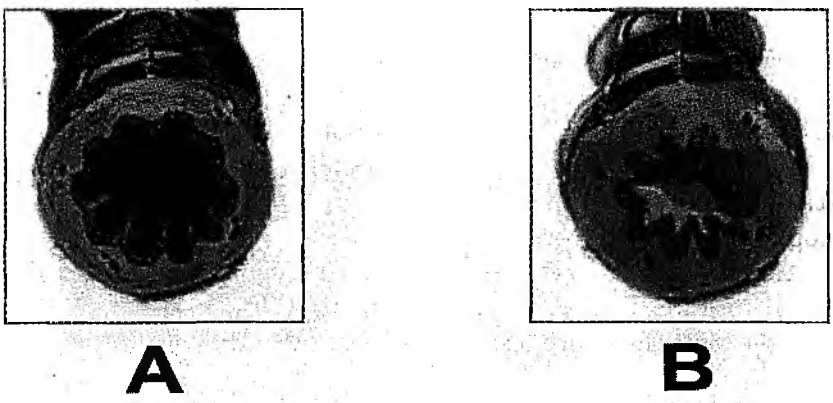

Fig. 21. Aspectul comparativ al unei bronhii mici normale (A) şi al unei bronhii mici modificate în criza de astm bronşic (B). La aceasta din urmă se observă micşorarea apreciabilă a lumenului şi o cantitate abundentă de mucus în interior.

mucoase abundente. Se înlătură astfel dificultatea circulației aerului prin conductele aerifere și dispneea expiratorie consecutivă. Aceste obiective se realizează cu medicamente din mai multe grupe, unele administrate prin inhalații, altele pe cale sistemică.

24.4.1. BRONHODILATATOARE BETA-ADRENERGICE [R 03 A]

Acestea acționează asupra receptorilor β din bronhiile mici, stimulând dilatarea lor prin combaterea bronhospasmului. Se administrează atât prin inhalații, cât și pe cale sistemică (oral sau injectabil). Există pe de o parte medicamente β-adrenergice neselective – care acționează atât asupra receptorilor β1-adrenergici, cât și asupra receptorilor β2 – și pe de altă parte medicamente β-adrenergice selective, care stimulează exclusiv receptorii β2-adrenergici, având specificitate și efecte terapeutice mai prompte.

***# Bronhodilatatoare β-adrenergice neselective** [R 03 AB]*

~ **Orciprenalina (Alupent®; Astmopent®)** prezintă dezavantajul unor efecte secundare cardiovasculare (palpitații, tahicardie, creșterea TA). Administrarea se face sub formă de aerosoli („puff"-uri) din spray (dozator manual presurizat).

***# Bronhodilatatoare β2-adrenergice selective** [R 03 AC]*

~ **Albuterol (Salbutamol; Ventolin®)** este utilizat în criza de astm bronșic, ca tratament de fond al astmului (pentru profilaxia crizelor), precum și în bronhopneumopatia obstructivă cronică. *Reacții adverse:* tremurături, agitație, tahicardie. Se prezintă sub forma de inhalator manual presurizat (spray) din care se

Fig. 22. Inhalator (dozator) manual presurizat (spray; metered dose inhaler). Cartușul cu soluția dispersabilă în aerosoli se introduce în partea superioară a dispozitivului de inhalare; partea cu orificiu este pentru gură. Prin apăsări scurte pe fundul cartușului se proiectează „puff"-uri de aerosoli care sunt inhalați.

inhalează aerosoli sub formă de „puff"-uri repetate; există și soluție de inhalat sub formă de aerosoli (se utilizează prin introducerea într-un dispozitiv special), precum și forme de administrare pe cale orală (comprimate, sirop).

~ **Fenoterol (Berotec®).** Administrare sub formă de „puff"-uri din inhalator manual presurizat.

~ **Salmeterol (Serevent®).** Administrare de „puff"-uri din inhalator manual presurizat.

24.4.2. GLUCOCORTICOIZI INHALATORI [R 03 BA]

Acțiunea glucocorticoizilor inhalatori se bazează pe efectul lor antiinflamator local. Precizăm că, de regulă, în astmul bronșic nu este vorba de o inflamație de natură bacteriană sau de altă cauză infecțioasă (posibilă, totuși, în unele cazuri de infecții respiratorii), ci de un proces inflamator local, produs de reacția alergică la nivelul conductelor aerifere mici.

~ **Beclometazon dipropionat (B.D.P.; Aldecin Inhaler®; Becotide®).** Se prezintă sub forma de inhalator manual presurizat din care se inhalează aerosoli sub formă de „puff"-uri. *Indicații*: tratament de fond (de întreținere) al astmului bronșic.

~ **Fluticazonă (Flixotide®):** inhalator manual presurizat cu emitere de „puff"-uri și pulbere inhalatorie. Aceleași date ca la B.D.P.

~ **Budesonid (Frenolyn®; Pulmicort Turbuhaler®):** pulbere inhalatorie pentru aerosoli.

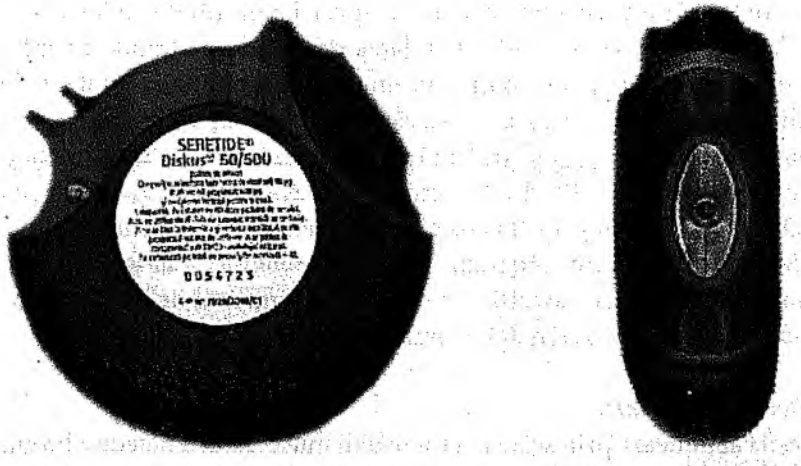

Fig. 23. Dispozitiv de inhalare cu aplicator bucal tip disc.

24.4.3. ANTICOLINERGICE INHALATORII [R 03 BB]

Acţionează combătând efectul acetilcolinei (mediatorul chimic al sistemului parasimpatic), care determină contractura muşchilor circulari din bronhiile mici şi îngustarea lumenului. Din această grupă face parte:

~ **Bromură de ipratropium (Atrovent®)** – aerosoli („puff"-uri) din inhalator manual presurizat.

24.4.4. INHIBITORI AI DEGRANULĂRII MASTOCITARE [R 03 BC]

Acţionează blocând eliberarea din mastocite a unor mediatori chimici care favorizează criza de astm bronşic: histamina, substanţa cu reacţie lentă a anafilaxiei *(SRS-A)* etc. Aceşti inhibitori NU se utilizează în criza de astm, fiind *indicaţi* în tratamentul de fond al astmului, în perioada intercritică.

~ **Acid cromoglicic (Taleum®)** – aerosoli din inhalator (= dozator) manual presurizat.

~ **Nedocromil sodic (Tilade®)** – suspensie pentru aerosoli şi dozator manual presurizat.

24.4.5. MEDICAMENTE ANTIASTMATICE SISTEMICE [R 03 D]

 # Antagonişti ai receptorilor pentru leucotriene

Leucotrienele sunt substanţe eicosanoide, derivate ale acidului arahidonic, care mediază reacţiile de hipersensibilitate imediată [→ Cap. 25 – MEDICAŢIA ANTIALERGICĂ]. Ele au acţiune proinflamatoare şi bronhoconstrictoare, produc contracţia musculaturii netede, în special a bronhiilor mici, cresc permeabilitatea capilară favorizând trassudarea de lichide şi stimulează migrarea leucocitelor în zonele de inflamaţie. Au un rol important în reacţiile de hipersensibilitate imediată, în special în crizele de astm bronşic. Unele dintre ele au fost denumite substanţa cu reacţie lentă a anafilaxiei imediate *(slow reacting substance of anaphilaxys = SRS-A)*, denumire sugestivă pentru modul lor de a acţiona. Din grupa de antagonişti ai receptorilor pentru leucotriene menţionăm:

~ **Montelukast sodic (Singulair®)**, care este *indicat* – la fel ca inhibitorii degranulării mastocitare descrişi mai sus – în tratamentul de fond al astmului, neavând efect asupra crizei în desfăşurare. Administrare orală.

 # Derivaţi xantinici

Aceştia acţionează prin scăderea tonusului musculaturii netede a bronhiilor mici şi cresc forţa de contracţie a miocardului. Sunt *indicaţi* în cazurile rare unde nu se pot utiliza bronhodilatatoarele β2-adrenergice. *Reacţii adverse:* tulburări cardiace, convulsii.

~ **Teofilina** – administrare orală.
~ **Aminofilina (Miofilin®)** – administrare orală şi i.v.

 # Glucocorticoizi de uz sistemic [H 02 AB] [→ Cap. 14 – HORMONI PENTRU ADMINISTRARE SISTEMICĂ]

Glucocorticoizii sub formă sistemică se utilizează în special în crizele severe de astm bronşic şi în starea de rău astmatic, în asociere cu alţi agenţi terapeutici împotriva astmului, descrişi mai sus. Se folosesc:

~ **Hidrocortizon hemisuccinat (Flebocortid®)** – administrare i.v.
~ **Prednisolon (Solu-Decortin®)** – administrare i.v.
~ **Metilprednisolon (Medrol®; Solu-Medrol®; Solu-Decortin® H)** – administrare p.o, i.m. şi i.v.
~ **Dexametazonă** – administrare per os şi i.v.
~ **Prednison** – comprimate.

Tabelul 24.1. – Clasificarea medicaţiei antiastmatice [R 03]

Grupa farmacologică	Subgrupa	D.C.I.	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Observaţii
Bronhodilatatoare β-adrenergice (acţionează asupra receptorilor β-adrenergici cu efect dilatator asupra musculaturii bronhiilor mici)	β-adrenergice neselective (acţionează asupra receptorilor β1 şi β2)	Orciprenalina	Alupent®; Astmopent® (ambele sub formă inhalatorie – aerosoli din dozatoare manuale presurizate = spray)	Efecte secundare asupra cordului: tahicardie, palpitaţii, creşterea temporară a TA
	β2-adrenergice selective (acţionează numai asupra receptorilor β2)	Albuterol (Salbutamol)	Salbutamol (aerosoli din spray; comprimate; sirop). Ventolin® (aerosoli din spray; sol. pentru aerosoli; sirop; comprimate)	*Indicaţii:* în criza de astm ca aerosoli; în tratamentul de întreţinere se administrează pe cale sistemică
		Terbutalină	Bricanyl® (aerosoli din spray; fiole pentru administrare s.c.); Atronyl® (sirop)	
		Formoterol	Atimos® (aerosoli din spray)	
		Salmeterol	Serevent® (aerosoli din spray)	Durată de acţiune mai lungă; indicat şi în tratamentul pe termen lung al astmului

Continuare tabelul 24.1.

Glucocorticoizi inhalatori		Beclometazon dipropionat (B.D.P.)	Becotide®; Clenil® Jet (ambele aerosoli din spray)	Glucocorticoizii inhalatori au efect local antiinflamator și antialergic
		Budesonid	Frenolyn®; Tafen Novolizer (ambele sub formă de pulbere inhalatorie)	
		Fluticazonă	Flixotide® Inhaler (aerosoli din spray; pulbere inhalatorie)	
Anticolinergice (= parasimpaticolitice)		Bromura de ipratropium	Atrovent® (aerosoli din spray; soluție inhalatorie); Ipraxa (sol. inhalatorie)	Efect parasimpaticolitic, combătând bronhoconstricția din criza de astm.
Xantine	Aminofilină	Miofilină	Miofilin® (capsule; fiole pentru i.m., i.v.)	Utilizate tot mai rar. Reacții adverse numeroase.
	Teofilină	Teofilină	Teotard® (capsule cu eliberare prelungită)	
Antagoniști ai receptorilor pentru leucotriene		Montelukast sodic	Singulair® (comprimate filmate; compr. masticabile; granule)	Efect prin blocarea receptorilor leucotrienelor (eicosanoide cu acțiune inflamatorie și bronhoconstrictoare)
Inhibitori ai degranulării mastocitare		Acid cromoglicic (cromoglicat de sodiu)	Taleum® (aerosoli din spray)	Acționează prin consolidarea membranei mastocitelor, blocând eliberarea de histamine și alți mediatori cu efect bronhoconstrictor. Se folosesc numai în tratamentul de fond al astmului (între crize)
		Nedocromil	Tilade® (suspensie pentru aerosoli)	
Asociații de antiastmatice		Ipratropium bromat + fenoterol	Berodual® N (flacon presurizat, sol. inhalatorie)	
		Salmeterol + fluticazonă	Seretide Diskus; Seretide CFC Free Inhaler (flacon presurizat)	*Indicații*: tratamentul de întreținere (perioada dintre crize)
		Beclometazonă + formoterol	Foster (flacon presurizat)	

25. MEDICAȚIA ANTIALERGICĂ

DEFINIȚII ȘI EXPLICAȚII

Anticorpi = gamaglobuline plasmatice care au suferit modificări sub acțiunea unor proteine străine de organism sau a altor substanțe străine (= antigene), în sensul că au căpătat proprietatea de a le recunoaște și a reacționa cu ele la un contact ulterior. Anticorpii sunt suportul imunității humorale față de unele bacterii, virusuri, toxine. Există anticorpi transmiși transplacentar de la mamă și care protejează sugarul în primele luni de viață împotriva unor boli infecțioase, dacă mama le-a avut în cursul vieții (scarlatină, rujeolă). Există anticorpi produși activ de organism în urma unor boli infecțioase dobândite, care astfel nu se mai repetă toată viața: rujeola, scarlatina, varicela, parotidita epidemică, febra tifoidă. Se pot produce anticorpi, realizați tot activ, dar artificial, prin vaccinări, utilizând produse biologice atenuate (vaccinarea împotriva rujeolei, rubeolei, poliomielitei) sau inactivate (împotriva gripei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive, hepatitei cu virus B). De notat că anticorpii apăruți în urma vaccinărilor au o durată variabilă de existență. Dar în afara acestui rol benefic pentru organism, anticorpii pot – reacționând cu antigenul specific – să producă tulburări grave (= reacții alergice de tipul: criza de astm bronșic, alergodermii, boala serului, șocul anafilactic, reacții posttransfuzionale etc.)

Antigene = substanțe străine de organism și care, prin contact cu acesta, au capacitatea de a produce apariția de anticorpi specifici în plasmă. Acești anticorpi își vor recunoaște antigenele la un contact ulterior și vor reacționa cu ele în diferite moduri.

Alergie = reacție a organismului modificată față de unele substanțe străine (alergene, antigene, cel mai adesea de natură proteică) cu care a venit în contact anterior sau față de care este „sensibil" din naștere. Această reacție este datorată modificării unor gama-globuline din plasmă, care devin anticorpi, având proprietatea de a recunoaște antigenele și de a reacționa cu ele prin neutralizare, precipitare, aglutinare, liză etc. Unele dintre aceste reacții sunt favorabile organismului, ca spre exemplu apărarea față de germeni infecțioși sau toxine. Altele declanșează tulburări câteodată severe (de exemplu, criza de astm bronșic, șocul anafilactic, boala serului etc.)

Histamina = amină prezentă în toate țesuturile organismului și care este produsă în special de mastocite. Determină dilatație arteriolară, creșterea per-

meabilității capilare, contracția musculaturii netede a bronhiilor și a tractului digestiv, creșterea secreției gastrice și accelerarea ritmului cardiac. Este unul dintre principalii mediatori ai hipersensibilității imediate, cu apariția urticariei, a edemelor alergice și a șocului anafilactic. Are un rol important în declanșarea crizelor de astm bronșic și în ulcerul gastric prin hiperaciditatea sucului gastric. Există trei tipuri de receptori celulari pentru histamină: receptorii H_1 care determină contracția musculaturii netede și arteriolo-dilatare; receptorii H_2 care stimulează secreția gastrică acidă; receptorii H_3, care se găsesc în special în sistemul nervos central și au rol în reglarea unor neurotransmițători.

Reacții de hipersensibilitate (reacții alergice) = manifestări (uneori extrem de intense!) produse în organism de combinațiile antigen-anticorp și care sunt mediate de regulă de anumite substanțe secretate de țesuturi. Există patru tipuri de reacții de hipersensibilitate (reacții alergice), clasificate după Gell și Coombs:

~ reacția alergică de tip I (reacția anafilactică) este rezultatul combinării de antigene cu anumiți anticorpi (reagine), este mediată prin histamine și kinine (a se vedea mai jos) și se manifestă imediat. Clinic, poate produce: șoc anafilactic, urticarie, febră de fân, criză de astm bronșic;

~ reacția alergică de tip II este o reacție citotoxică: unele celule reacționează cu anticorpii specifici, la acest fenomen participând și complementul seric. Manifestări clinice: reacții posttransfuzionale; ictero-anemia hemolitică a nounăscutului prin incompatibilitate feto-maternă de factor Rh sau de grup sangvin ABO; trombocitopenii postmedicamentoase;

~ reacția alergică de tip III se produce prin depunerea (precipitarea) de complexe antigen-anticorp solubile în țesuturi și în vase. Participă complementul seric, unele amine vasoactive, celule fagocitare și enzime lizozomale. Clinic se manifestă ca boala serului, fenomenul Arthus (necroză la locul injectării antigenului), unele boli autoimune (lupus eritematos sistemic, panarterită nodoasă, artrită reumatoidă, anemie hemolitică autoimună);

~ reacția alergică de tip IV este mediată celular, are loc în urma eliberării de limfokine de către limfocitele T, se produce fără prezență de anticorpi și se manifestă cu întârziere. Aici se încadrează testul la tuberculină (de fapt IDR la PPD), reacții de tip citotoxic manifestate prin rejecția grefelor de organ de la donator străin (alografe), dermatitele de contact, alergiile bacteriene și imunitatea mediată celular.

25.1. ALERGENII

Sunt agenții (substanțele) care declanșează reacțiile alergice și au structuri foarte variate, putând fi:

~ alergeni chimici: iodul;

~ alimentari (= trofalergene): unele preparate din carne (cârnați, afumături, conserve, mezeluri, pateu de ficat); oul (în special albușul); brânzeturi to-

pite sau fermentate (inclusiv Schweitzer); preparate de peşte şi crustacee; ciocolată şi cacao; nuci, alune, arahide; fragi şi căpşuni;

~ bacterieni şi parazitari: alergeni bacterieni din diferite focare de infecţie latentă în organism; ascaridioză; echinococoză (= chistul hidatic); particule de acarieni din aşternuturi;

~ vaccinuri injectabile;

~ seruri heterologe hiperimune (preparate pe cal): ser antidifteric; ser antitetanic;

~ factori medicamentoşi: preparate pe bază de iod; peniciline; sulfonamide;

~ produse de sânge şi derivate: sânge total; concentrat eritrocitar, trombocitar şi mai ales concentrat leucocitar;

~ particule submicroscopice care pătrund prin căile respiratorii (= pneumalergene). Acestea sunt:

– de origine vegetală: polen, particule de fân, mucegaiuri;

– de origine animală: peri de animale, puf de păsări, particule din corpul unor acarieni microscopici;

– praf de casă;

– particule din scame de ţesături (pături, draperii);

– particule din produse industriale incinerate;

– fumul de ţigară.

Alţi alergeni:

~ particule de produse cosmetice şi farduri;

~ veninuri inoculate prin înţepături de insecte: albine, viespi, păianjeni.

MANIFESTĂRILE ALERGICE

Se produc într-un mod foarte variat şi la nivelul a diferite organe sau structuri. Există:

 # MANIFESTĂRI ALERGICE CUTANATE (ALERGODERMII)

Sunt dermatoze alergice care pot lua următoarele aspecte:

~ **urticarie acută** (extrem de pruriginoasă!) produsă de următorii alergeni posibili: alimente de origine animală conservate; albuş de ou; arahide; fragi şi căpşuni, precum şi de numeroase medicamente (barbiturice; penicilină; substanţe de contrast radiologice conţinând iod; medicamente cu iod; l-asparaginaza), produse de sânge şi derivate, seruri heterologe hiperimune (utilizate la seroterapie);

~ **prurit** fără modificări de aspect ale pielii: aceiaşi alergeni;

~ **edem angioneurotic (edeme alergice)**: aceiaşi alergeni;

~ **eritrodermii pruriginoase**: produse de penicilină; săruri de aur: antimalarice;

~ **exantem rujeoliform, rubeoliform** sau **scarlatiniform** (apărând uneori după un interval liber de câteva zile): peniciline semisintetice (ampicilina); sulfonamide; derivaţi pirazolonici; griseofulvină;

~ **eritem nodos** şi **eritem polimorf**: pot apărea ca manifestări alergice în primoinfecţia TBC; la sulfonamide (cotrimoxazol); rifampicină; difenilhidantoină (= fenitoin);

~ **erupţii tip acnee (acneiforme)**: produse de corticosteroizi; medicamente cu iod sau brom; săruri de litiu; hormoni progestativi; aplicaţii locale de gudroane sau oleum cadini;

~ **eczema constituţională** cu leziuni exudative veziculo-scuamoase şi foarte pruriginoase;

~ **sindrom Stevens-Johnson** (ectodermoză erozivă pluriorificială gravă cu stomatită şi conjunctivită): sulfonamide; fenotiazine; antidiabetice orale;

~ **sindrom Lyell** (epidermoliză necrozantă gravă cu stomatită, conjunctivită şi tulburări hidro-electrolitice): sulfonamide; fenitoină; peniciline;

~ **pigmentaţii cutanate** pot apărea în tratamente de lungă durată cu: fenotiazine; unele citostatice (bleomicină, ciclofosfamidă, 5-fluorouracil, hidroxiuree); griseofulvină; anticoncepţionale;

~ **dermatite de contact**, apărute sub acţiunea unui alergen asupra pielii.

 # MANIFESTĂRI ALERGICE DIGESTIVE

~ **Diareea laptelui de vacă** la sugari şi copii mici.

~ **Colici abdominale, vărsături şi diaree**, apărute după ingerarea unor alergene (trofalergene) din cele enumerate mai sus.

 # MANIFESTĂRI ALERGICE RESPIRATORII

Sunt produse de pneumalergenele menţionate mai sus.

~ **Rinita alergică**;

~ **Febra de fân**;

~ **Astmul bronşic**: dispnee expiratorie paroxistică apărând în crize.

 # MANIFESTĂRI ALERGICE OCULARE

~ **Conjunctivită catarală**, cu aspect iritativ şi pruriginoasă;

 # MANIFESTĂRI ALERGICE SISTEMICE GRAVE

~ **Şocul anafilactic**: la înţepături de viespe; peniciline injectabile; în caz de chist hidatic puncţionat la care lichidul chistic a venit în contact cu ţesuturile. În câteva minute se produce prăbuşirea circulaţiei periferice şi a tensiunii arteriale.

~ **Boala serului**: apare la 6-10 zile de la administrarea unui ser heterolog hiperimun (ser antitetanic, ser antidifteric).

25.2. ANTIHISTAMINICE DE UZ SISTEMIC [R 06]

Acţiunea acestor agenţi se exercită asupra receptorilor histaminici tip H_1 care se găsesc în aproape toate organele, ţesuturile şi structurile din organism, având un efect blocant asupra lor. În acest fel, fenomenele intense şi uneori grave produse de reacţiile antigene-anticorpi specifici sunt neutralizate sau cel puţin diminuate. (Reamintim că există şi antihistaminice care blochează receptorii histaminici tip H_2, aflaţi în mucoasa gastrică, dar acestea au numai efect local, scăzând aciditatea gastrică şi formează obiectul de studiu al medicaţiei antiacide şi antiulceroase). Deşi astmul bronşic are substrat alergic, antihistaminicele NU fac parte din tratamentul crizei şi sunt foarte rar utilizate în scop profilactic, rolul important farmacoterapeutic în această boală revenind β-blocantelor adrenergice inhalatorii şi glucocorticoizilor inhalatori.

În prezent antihistaminicele cu acţiune blocantă pe H_1 sunt clasificate în două grupe:

25.2.1. ANTIHISTAMINICE DE GENERAŢIA I

Medicamentele din această generaţie au – în afara efectului antialergic – şi numeroase *reacţii adverse*: pot produce somnolenţă, sedare şi încetinirea reacţiilor (atenţie la conducerea automobilului!), confuzie, cefalee, ameţeli, tulburări ale acuităţii vizuale, uscăciunea mucoasei bucale, anorexie, greaţă. Pentru realizarea beneficiului, administrarea lor se face divizat în 2-3 prize pe zi. Din această grupă fac parte:

~ **Prometazina (Romergan)** este unul dintre cele mai utilizate antihistaminice sistemice, cu *indicaţii* în toate manifestările alergice cutanate şi rinofaringiene. Are însă efecte sedative intense, iar intoxicaţia acută trece iniţial printr-o fază de agitaţie paradoxală. Administrare *per os* şi doar în cazuri de urgenţă, injectabil.

~ **Ciproheptadina (Peritol®)** are o acţiune mai slabă, fiind utilizată în special împotriva anorexiei. Se administrează oral.

~ **Clemastina (Tavegyl®)** este un antihistaminic de generaţia I mai bine tolerat, dar trebuie evitată de către conducătorii auto. Administrare *per os*.

~ **Ketotifen (Zaditen®)** este utilizat în special pentru efectul profilactic în astmul bronşic (dar NU şi în crize!). Administrare orală.

25.2.2. ANTIHISTAMINICE DE GENERAŢIA A II-A

Prezintă avantajul unor reacţii adverse mult reduse (sunt nesedative) şi având efect de durată mai lungă, necesită o administrare cel mai adesea o dată pe zi, maximum de două ori pe zi. Din această grupă fac parte:

~ **Loratadina (Claritine®)**, utilizată în manifestări alergice cutanate şi rinofaringiene. NU este sedativ în doze uzuale. Administrare orală într-o singură priză în 24 de ore.

~ **Desloratadina (Aerius®)** este indicată în manifestări alergice rinofaringiene şi urticarie idiopatică cronică. Se administrează oral, în priză unică/24 ore.

~ **Cetirizina (Zyrtec®)** are *indicaţii* în manifestări alergice cutanate, rinofaringiene şi oculare. Administrare orală, în priză unică seara la culcare.

~ **Levocetirizina (Xyzal®)** cu aceleaşi *indicaţii*, are un efect mai intens decât cetirizina. Se administrează per os, în priză unică/24 ore.

Pentru detalii → Tabelul 25.1.

Tabelul 25.1. Antihistaminice de uz sistemic (inhibitoare ale receptorilor H_1) [R 06]

Grupa	D.C.I.	Denumiri comerciale şi forme de prezentare	Indicaţii
ANTIHISTAMINICE DE GENERATIA I (efecte sedative; diminuează performanţele psihomotorii; necesită mai multe prize pe zi)			
Aminoalchileteri (etanolamine)	Clemastină	Tavegyl® (comprimate)	Rinopatii alergice, inclusiv febra de fân; urticarie; edem Quincke; dematoze pruriginoase; eczeme acute şi cronice
Alchilamine substituite	Clorfeniramină	Clorfeniramină (comprimate)	
	Difenhidramină	Calmaben® (drajeuri)	
	Dimentiden	Fenistil® (soluţie orală)	
Fenotiazine	Mequitazină	Primalan® (comprimate, sirop)	
	Prometazină	Romergan® (comprimate filmate, sirop pentru copii, fiole inj.)	Rinite alergice sezoniere şi perene; rinită vasomotorie; conjunctivite alergice; urticarie; edem angioneurotic; reacţii alergice transfuzionale; sedare preoperatorie; adjuvant pentru analgezie postoperatorie; antiemetic postoperator
Piperidine	Ciproheptadină	Peritol® (comprimate, sirop)	Rinite alergice (= vasomotorii); urticarie acută şi cronică; boala serului; exanteme medicamentoase; prurit; eczeme; edem angioneurotic; febra de fân; neurodermatite; înţepături de insecte; migrene; anorexie psihogenă; stări de convalescenţă
	Ketotifen	Ketof®; Keto-Gal®; Zaditen® (comprimate, sirop)	

Continuare tabelul 25.1.

ANTIHISTAMINICE DE GENERATIA a II-a (nesedative; efect de lungă durată, unele dintre ele administrându-se în doză unică pe zi)			
Piperidine (piperazine)	Astemizol	Acemiz*; Hismanal* (compr.); Histalong Junior* (comprimate)	
	Cetirizină	Alerid* (comprimate)	Rinite alergice sezoniere şi perene; conjunctivite alergice; urticarie, inclusiv urticaria cronică idiopatică
		Zyrtec* (soluţie orală)	
	Desloratadină	Aerius* (comprimate filmate, sirop)	Rinită alergică sezonieră; urticarie cronică idiopatică
	Fexofenadină	Telfast* (comprimate filmate)	
	Levocetirizină	Xyzal* (comprimate filmate)	Rinite alergice sezoniere şi perene; uricarie idiopatică cronică
	Loratadină	Flonidan* (comprimate, suspensie orală)	Boli alergice; profilaxia IACRS la copii
		Claritine* (comprimate, sirop)	Rinite alergice; urticarie cronică
		Symphoral* (comprimate, sirop cu linguriţă dozatoare)	Rinite alergice sezoniere şi perene; urticarie; alte dematoze alergice
	Terfenadină	Bronal*; Histadin* (comprimate; suspensie orală)	
Combinaţii	Loratadină + pseudoefedrină	Clarinase Repetabs* (comprimate filmate)	

26. MEDICAŢIA ORGANELOR SENZITIVE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Midriază = dilatarea pupilei. Se realizează prin acţiunea sistemului nervos simpatic, prin medicamente simpaticomimetice (de exemplu, fenilefrina) sau prin medicamente parasimpaticolitice (de exemplu, atropina).

Mioză = micşorarea diametrului pupilei (opusul midriazei). Se realizează prin acţiunea sistemului parasimpatic, prin medicamente parasimpaticomimetice (de exemplu, acetilcolina, pilocarpina) sau prin medicamente β-blocante adrenergice (de exemplu, betaxolol).

26.1. MEDICAŢIA OFTALMOLOGICĂ [S 01]

În oftalmologie, medicaţia topică (de uz local) se administrează sub următoarele forme:
- soluţii (coliruri), cu care se fac instilaţii conjunctivale;
- unguente oftalmice, care se aplică pe conjunctive;
- geluri pentru aplicaţie locală.

Una dintre calităţile acestor produse este aceea de a nu fi iritante pentru ochi.

26.1.1. PRODUSE ANTIINFECŢIOASE DE UZ LOCAL OFTALMOLOGIC

 # Antibioticele şi **chimioterapicele** sunt *indicate* local în tratamentul blefaritelor, conjunctivitelor, keratoconjunctivitelor, dacriocistitelor produse de germeni bacterieni sensibili, precum şi în ulceraţii corneene; profilactic, se folosesc în plăgi oculare, arsuri locale, intervenţii chirurgicale asupra ochiului sau anexelor sale. Dintre antibiotice, se utilizează pentru ochi:

~ **Cloramfenicol:** soluţie oftalmică (preparată din pulbere) şi unguent oftalmic;

~ **Gentamicină:** soluţie oftalmică în picături, unguent oftalmic;

~ **Tobramicină:** soluţie oftalmică, unguent oftalmic;

~ **Netilmicină:** soluţie oftalmică, unguent oftalmic;

~ **Neomicină:** în diferite combinaţii (cu bacitracină, cu cloramfenicol, cu polimixină B): soluţie oftalmică, unguent oftalmic;

~ **Fluorchinolone (ciprofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin):** soluţii oftalmice în picături.

Antiviroticele sunt *indicate* în herpesul corneean (keratita herpetică): **aciclovir (Zovirax®)** unguent oftamic; **ganciclovir** – gel oftalmic.

26.1.2. PREPARATE ANTIINFLAMATOARE DE UZ LOCAL OFTALMOLOGIC

Dintre preparatele cu **glucocorticoizi** menţionăm: soluţii oftalmice cu **dexametazonă** şi **prednisolon.**

Dintre **antiinflamatoare nesteroidiene** (AINS) enumerăm: soluţiile oftalmice cu **indometacin, diclofenac** şi **piroxicam.**

26.1.3. PREPARATE ANTIGLAUCOMATOASE ŞI CU ACŢIUNE MIOTICĂ

Glaucomul este o afecţiune a ochiului caracterizată prin creşterea presiunii intraoculare, reducerea câmpului vizual, midriază şi evoluţie spre atrofia nervului optic şi cecitate (orbire). Medicaţia antiglaucomatoasă are drept obiective reducerea presiunii intraoculare şi micşorarea diametrului mărit al pupilei (se urmăreşte realizarea unei mioze).

~ **Pilocarpina** este un parasimpaticomimetic, având deci acţiune miotică, *indicat* în special în glaucom sub formă de picături instilate în sacul conjunctival.

~ **Acetilcolina (Miochol E®),** medicament parasimpaticomimetic cu efect miotic, este *indicat* local preoperator în extracţia de cristalin şi în operaţia de cataractă.

~ **Timolol** este un agent betablocant *indicat* în glaucom sub formă de soluţie oftalmică în picături sau sub formă de gel oftalmic.

~ **Betaxolol** este tot un agent betablocant, *indicat* în glaucom sub formă de soluţie oftalmică în picături.

26.1.4. PREPARATE CU ACŢIUNE MIDRIATICĂ

Prin aceşti agenţi se urmăreşte obţinerea unor modificări oculare necesare pentru facilitarea examinării şi diagnosticului. Au însă şi indicaţii terapeutice în oftalmologie.

~ **Atropina** este cel mai important agent parasimpaticolitic (anticolinergic) şi midriatic. Pentru uz local oftalmologic se utilizează soluţia 1% în picături (re-

amintim că pentru uz sistemic, soluția de sulfat de atropină este 1%o). [→ a se vedea și cap. 5 – MEDICAȚIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV]

~ **Fenilefrina** este agent simpaticomimetic, având deci efect midriatic. Administrare locală în picături.

26.1.5. PREPARATE CU ACȚIUNE DECONGESTIONANTĂ ȘI ANTIALERGICĂ

~ **Nafazolin (Proculin®)** este agent simpaticomimetic cu efect vasoconstrictor local, *indicat* în procese inflamatorii locale și manifestări alergice oculare. Administrare în sacul conjunctival sub formă de picături.

26.2. MEDICAȚIA OTOLOGICĂ [S 02]

În acest domeniu se utilizează, în afara preparatelor industriale, soluții cu antibiotice și cu corticosteroizi pentru instilații auriculare, preparate după formule magistrale. În caz de secreții purulente (otita medie supurată), soluțiile cu anestezice locale, cu antibiotice sau cu corticosteroizi se administrează după curățarea conductului auditiv extern cu rivanol soluție 1‰ sau cu apă oxigenată, după care conductul auditiv trebuie uscat cu tampoane de vată. Dintre preparatele industriale pentru uz local auricular menționăm:

~ **Otalgin®** soluție auriculară conținând fenazonă și lidocainică.

~ **Soluție auriculară cu cloramfenicol și fluocinolon,** *indicată* în otita medie supurată.

27. DEZINFECTANTE ŞI ANTISEPTICE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Antisepsie = ansamblul procedeelor fizice sau chimice prin care se distrug germenii patogeni existenţi pe tegumente, într-o plagă, pe unele obiecte, într-o încăpere etc.

Asepsie = metodă profilactică prin care se asigură absenţa microorganismelor într-o anumită zonă.

Decontaminare = îndepărtarea de pe obiecte, dintr-o încăpere, dintr-o clădire sau o zonă mai întinsă a agenţilor care pot produce contaminarea organismelor vii: bacterii, virusuri, fungi patogeni, substanţe radioactive.

Deparazitare = distrugerea prin diferite mijloace a ectoparaziţilor omului sau animalelor (păduchi, căpuşe, acarieni). Exprimat popular: despăduchere.

Dezinfecţie = acţiune prin care se urmăreşte distrugerea tuturor formelor de existenţă a microorganismelor patogene (forme vegetative şi spori), folosind mijloace fizice sau chimice.

Dezinfecţie curentă = dezinfecţia continuă – care se aplică în focarele cu potenţial de infecţie – asupra produselor biologice de la bolnavi sau purtători de germeni, asupra obiectelor, veselei şi lenjeriei acestora, asupra mobilei şi încăperilor unde au stat, asupra closetelor, băilor şi vaselor de noapte utilizate de aceştia.

Dezinfecţie terminală = dezinfecţia care se aplică în spaţiul unde a stat o persoană cu o boală infecţioasă şi asupra obiectelor manipulate de ea, după ce a părăsit locul respectiv.

Dezinsecţie = totalitatea metodelor şi mijloacelor de luptă împotriva artropodelor (insecte şi acarieni) care au un rol în transmiterea bolilor infecţioase fie ca sursă de infecţie, fie numai ca simpli vectori. Pentru dezinsecţie sunt folosite mijloace fizice şi chimice (insecticide).

HBV = virusul hepatitic tip B.

HBC = virusul hepatitic tip C.

Sterilizare = operaţiune de distrugere totală a germenilor patogeni (bacterii, protozoare, virusuri, fungi, spori). Se realizează prin procedee fizice (căldura intensă, fierberea), procedee fizico-chimice (filtrarea) şi substanţe chimice (antiseptice).

27.1. DEZINFECTANŢI DE UZ LOCAL ŞI TEHNICI

Toate produsele din această categorie sunt exclusiv pentru uz extern (piele şi unele mucoase). Dezinfectanţii tehnici se utilizează numai pentru instrumentar medical, chirurgical şi stomatologic, pentru echipamente medicale, lenjerie, mobile, duşumele, pereţi – după cum sunt destinate. Ingerarea, din eroare sau voluntar, a vreuneia din aceste substanţe determină intoxicaţii, uneori foarte grave.

Sunt utilizate următoarele categorii de produse:

27.1.1. Alcooli

Sunt folosiţi în special pentru dezinfecţia mâinilor, după spălarea lor cu apă şi săpun.

– alcoolul etilic 70%;

– alcoolul izopropilic.

27.1.2. Clorhexidină digluconat

~ **Bepanthene Plus:** soluţie şi cremă pentru antisepsia tegumentelor, unor plăgi, a cateterelor şi a unor instrumente.

27.1.3. Produse cu halogeni

 # Compuşi ai iodului

~ **Tinctura de iod** (= 2% iod + 2,4% iodură de sodiu în alcool etilic), având efecte foarte caustice, se utilizează tot mai rar, fiind înlocuită de combinaţii organice ale iodului.

~ **Iodofori** [D 08 AG], combinaţii organice ale iodului, care cuprind:

– **Polivinil pirolidon iodină (PVP) (Betadină):** soluţie concentrată pentru uz extern (dezinfecţia tegumentelor); ovule vaginale [G 01 AX]; unguent 10%; săpun chirurgical cu 7,5 mg PVP-iodină/ml; soluţie pentru gargarisme. Este *indicată* pentru dezinfecţia pielii înainte de recoltări de sânge, injecţii, vaccinări, puncţii, poziţionarea cateterelor, operaţii. Se aplică nediluat. *Contraindicaţii*: hipertiroidism şi alte boli ale tiroidei; persoane cu hipersensibilitate la iod; cu 1-2 săptămâni înainte de radioterapia cu iod; în dermatita herpetiformă Dühring-Brocq; la femei gravide din luna a III-a de sarcină până la sfârşitul lactaţiei; la nou-născuţi şi sugari până la şase luni;

– **Iodosept®** sol. 10% are aceeaşi compoziţie ca betadina.Uz extern.

 # Compuşi ai clorului

~ **Hipoclorit de sodiu** sol. 5,25%; dioxid de clor.

~ **Cloramina T** sau **B**, utilizată cândva ca dezinfectant pentru lenjeria nepătată de secreţii, este tot mai rar folosită (uzează ţesătura) fiind înlocuită cu decontaminant pentru lenjerie.

~ **Varul cloros (clorura de var)** 2,5 – 3%, folosit la closete, ploşti, scuipători şi lenjeria pătată cu secreţii de la bolnavi este astăzi tot mai rar utilizat.

27.1.4. Agenţi fenolici [D 08 AE]

Sunt utilizaţi în mixturi: o-fenil-fenol; o-benzil-p-clorofenol; amilfenol. Unii sunt derivaţi din distilate de gudron de huilă (cesoli, xilenoli). *Indicaţi* pentru dezinfecţia încăperilor şi a mobilei. *Contraindicaţi* în secţiile de NN şi pediatrie. În prezent sunt tot mai rar folosiţi.

27.1.5. Compuşi cuaternari de amoniu

~ **Clorură de benzalconiu**: ovule, capsule moi, cremă vaginală 1,2%.

27.1.6. Aldehide

~ **Formaldehidă**: soluţie apoasă 40% = formol; prin volatilizarea soluţiei se obţin vapori. Utilizată în trecut pe scară largă pentru dezinfecţia terminală a lenjeriei (în etuve), a încăperilor şi a mobilei, astăzi este tot mai puţin folosită, fiind extrem de iritantă şi toxică.

27.1.7. Agenţi oxidanţi

~ **Peroxid de hidrogen**: se prepară apa oxigenată, folosită pentru dezinfecţia unor plăgi şi la băi auriculare în otita medie supurată.

27.1.8. Săruri de metale grele

 # Săruri de mercur

~ **Borat fenilmercuric (Fenosept)** [R 02 AA] – comprimate pentru supt în infecţii ale mucoasei bucale.

 # Săruri organice de argint

~ **Nitrat de argint** sol. 1%o, utilizat pentru profilaxia oftalmiei gonococice a NN;

~ **Sulfadiazină argentică (Dermazin®)** [D 06 BA] cremă 1% în arsuri şi escare.

27.1.9. Coloranţi

~ **Violet de genţiană soluţie 1-2%**, folosit în infecţii ale pielii (piodermite, herpes), unele stomatite.

~ **Albastru de metilen 1%**, folosit în infecţii urinare (uz intern, administrare per os).

~ **Hexetidină (Hexoral®)** sol.0,1% sau comprimate [R 02 AA], indicat în stomatite.

~ **Ambazonă (Faringosept®)** comprimate pentru supt [R 02 AA], indicat în infecţii ale cavităţii bucale şi amigdalofaringiene.

27.2. DETERGENȚI-ANTISEPTICI

Au în prezent o largă răspândire și utilizare, fiind indicați pentru dezinfecția mâinilor și a tegumentelor (înaintea unor proceduri invazive), a lenjeriei, a veselei, a echipamentelor medicale, în special a unor instrumente medicale sensibile, a mobilei, pavimentului, pereților, încăperilor etc. Majoritatea au acțiune complexă bactericidă, tuberculicidă, virulicidă (împotriva HBV, HCV, HIV, rotavirus, virusuri poliomielitice), fungicidă, sporocidă și antiprotozoare. ***Atenție***, unele substanțe sunt iritante pentru ochi, căile respiratorii și piele, de aceea trebuie aplicate cu echipament de protecție (mască facială, mănuși!) Exemplificăm categoria detergenților-antiseptici cu câteva produse care se folosesc în România.

27.2.1. Pentru dezinfecția mâinilor și a tegumentelor în general

Se folosesc următoarele produse care vor fi aplicate numai după curățarea prealabilă a mâinilor de murdării și pete. În general, aceste produse NU se diluează.

~ **Dermoguard**®DGHM: săpun lichid bactericid cu proprietăți antiseptice pentru piele, mâini și păr, în special pentru distrugerea stafilococului auriu rezistent la meticilină (MRSA).

~ **Hand Scrub.**

~ **Hydrex – Surgical scrub.**

~ **Betadină (Braunoderm):** soluție de PVP-iodine, alcoolică. Utilizare complexă [→ 27.1.3. Produse cu halogeni].

~ **Lifo-Scrub:** soluție apoasă de clorhexidină.

~ **Manorapid Synergy**®DGHM: soluție alcoolică pentru dezinfecția igienică și chirurgicală a mâinilor, destinată în special domenilor cu risc crescut de contaminare virală. Acționează împotriva celor mai rezistente virusuri: virusurile poliomielitice; virusurile gripale și herpetice; virusurile hepatitice A, B și C; HIV; rotavirusuri; virusul SARS.

~ **Manu-Spray:** soluție hidroalcoolică pentru antisepsia mâinilor cu acțiune bactericidă, fungicidă și virulicidă.

~ **Promanum® N:** dezinfectant alcoolic folosit nediluat.

~ **Octenisept:** dezinfectant pentru piele și mucoase, utilizat la intervenții în chirurgie, urologie, ginecologie, la injecții și la introducerea cateterelor.

~ **Skin-Des-Colorat**®DGHM: dezinfectant, colorant pe bază de alcool, utilizat la dezinfecția preoperatorie a tegumentelor, la injecții, puncții etc.

~ **Spirigel**

27.2.2. Pentru instrumentar medical și echipamente:

~ **Aniozyme:** pudră enzimatică din care se prepară soluție apoasă 0,5%.

~ **Gigasept:** dezinfectant pentru aparatură termosensibilă. Este un concentrat lichid din care se prepară soluție apoasă.

~ **Meliseptol rapid** (spray): dezinfectant rapid pe bază de alcool, se pulverizează pe suprafeţe şi echipamente medicale.

~ **Hexanios G + R** este un concentrat lichid, utilizat după diluare în momentul întrebuinţării, indicat pentru curăţirea şi decontaminarea instrumentarului chirurgical şi medical, a instrumentarului termosensibil şi endoscopic. Este compatibil cu metalele inoxidabile, sticla şi materialele plastice. ***Atenţie***, este iritant pentru piele şi ochi!

~ **Triacid N**: dezinfectant lichid, concentrat fără aldehide, pentru curăţarea şi dezinfecţia instrumentarului medical termosensibil (sticlă, metal, plastic, cauciuc) – în special echipamentele de anestezie şi componentele flexibile ale endoscoapelor – şi a instrumentarului stomatologic (freze, ace, burghie etc.).

~ **Tristel** este o soluţie pe bază de clorin dioxină cu acţiune bactericidă, sporocidă, virulicidă (distruge HBV, HCV, HIV, virusurile poliomielitice) şi fungicidă. *Indicaţii*: sterilizarea la rece a endoscoapelor flexibile, instrumentelor termosensibile, instrumentarului stomatologic şi de laborator. Soluţia-mamă, fiind concentrată, se diluează în apă înaintea întrebuinţării. Produsul este netoxic, neiritant, nealergic.

27.2.3. Pentru suprafeţe (pereţi, paviment), mobilier, veselă şi materiale de lucru:

~ **Actisept**: tablete dizolvabile în apă degajează acid hipocloros care este o sursă de clor. Iritant pentru ochi, mucoase, piele.

~ **Bacilol plus** (sub formă de pulverizări)

~ **Big spray**: se aplică prin pulverizare. NU conţine aldehide; NU este iritant pentru ochi, nici pentru căile respiratorii.

~ **Biguacid S**: concentrat lichid care se diluează în apă. NU conţine aldehide, clor, iod sau fenoli; NU este iritant pentru ochi, nici pentru căile respiratorii.

~ **Hexaquart® plus**: dezinfectant pe bază de alchilamine, „aldehyde-free" pentru suprafeţe şi echipamente medicale. Se prezintă ca un concentrat lichid din care se prepară soluţie apoasă. Este iritant pentru piele, mucoase, ochi.

~ **Microbac**: detergent pentru şters suprafeţele.

~ **Surfanios; Surfanios citron**: conţin compuşi cuaternari de amoniu. Se prezintă sub forma de concentrate lichide din care se prepară soluţie apoasă. Iritant pentru ochi şi piele.

27.2.4. Pentru lenjerie

~ **Decontaminant pentru lenjerie**: concentrat lichid din care se prepară soluţie apoasă. Este foarte iritant pentru piele, căi respiratorii şi ochi.

27.2.5. Pentru dezinfecţie terminală

~ **Incidin**, produs pulverizat cu pompa în încăperi închise etanş.

28. PARTICULARITĂŢI ALE ACŢIUNII MEDICAMENTELOR LA DIFERITE VÂRSTE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO) → Cap. 31 – INTERACŢIUNI ŞI INCOMPATIBILITĂŢI MEDICAMENTOASE.

Serotonina (5-hidroxitriptamina = 5-HT) = autacoid şi mediator chimic cu rol în fenomenele de hipersensibilitate imediată [→ Autacoizii în cap. 4].

28.1. MEDICAŢIA LA COPII

Administrarea medicamentelor la copii are o serie de particularităţi de care trebuie neapărat ţinut seama, pentru a nu risca accidente uneori grave.

28.1.1. MEDICAMENTE INTERZISE ÎN DIFERITE PERIOADE ALE COPILĂRIEI

Pentru siguranţa tratamentului la copii se recomandă consultarea atentă a prospectului care însoţeşte fiecare medicament şi respectarea indicaţiilor şi a contraindicaţiilor referitoare la diferite vârste. Dăm mai jos exemple de restricţii ale unor medicamente în anumite perioade ale copilăriei.

Sunt ***complet interzise copiilor şi adolescenţilor sub 18 ani:***

~ Fluoxetin (Anxetin®): antidepresiv de generaţia a III-a, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei; medicament cu administrare orală.

~ Frovatriptan (Fromena®): antimigrenos, agonist selectiv al receptorilor serotoninergici (5-HT_1), cu administrare orală.

~ Levetiracetam (Keppra®), antiepileptic indicat în crize convulsive parţiale; medicament administrat oral.

~ Oxicodon: analgezic opioid, cu o activitate mai intensă decât morfina, cu administrare orală.

~ Sertralină: antidepresiv administrat oral.

~ Sibutramin (Minimacin®), medicament antiobezitate.

Sunt ***interzise copiilor sub vârsta de 15 ani:***

~ Antiparkinsoniene în general.

~ Citalopram (Linisan): antidepresiv, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, administrat oral.

~ Gabapentin (Gabagamma®), antiepileptic adjuvant, indicat în crize convulsive parțiale și în unele nevralgii; medicament cu administrare orală.

~ Medazepam (Rudotel®), tranchilizant cu administrare orală.

~ Nefopam: analgezic non-opioid, cu administrare i.m. și i.v.

~ Tianeptin (Coaxil®): antidepresiv serotoninergic și anxiolitic, administrat oral.

Sunt ***interzise copiilor sub vârsta de 12 ani:***

~ Ropivacaina (Naropin®): anestezic utilizat pentru rahianestezie.

~ Sumatriptan (Imigran®): antimigrenos, agonist selectiv al receptorilor serotoninergici (5-HT_1) din vasele cerebrale, cu administrare orală.

~ Tiagabin (Gabitril®), inhibitor selectiv al recaptării acidului gama-aminobutiric (GABA) de către neuroni, indicat ca tratament adjuvant în epilepsia parțială și având administrare orală.

Sunt ***interzise copiilor sub vârsta de 6 ani***:

~ Combinații de lidocaină (anestezic local) + adrenalină, preparate injectabile.

~ Metilfenidat (Concerta®): simpatomimetic cu acțiune centrală având efect psihoanaleptic, administrat oral.

~ Oxicarbazepină (Trileptal®): antiepileptic indicat în crize convulsive parțiale sau generalizate secundar, administrat per os.

~ Proclorperazina (Emetiral), antipsihotic și antiemetic cu administrare orală.

~ Tiaprid (Tiopridal®), neuroleptic atipic cu administrare orală și parenterală.

Sunt ***interzise copiilor sub vârsta de 4 ani:***

~ Codeina: opiaceu natural antitusiv, împreună cu toate combinațiile în care intră (toate au administrare orală).

Sunt ***interzise copiilor sub vârsta de 3 ani:***

~ Meprobamat: tranchilizant și miorelaxant cu administrare orală.

~ Propofol: anestezic general cu administrare i.v.

~ Trihexifenidil (Romparkin), antiparkinsonian cu administrare orală.

Sunt ***interzise copiilor sub vârsta de 2 ani:***

~ Morfina: analgezic natural din opiu, administrat injectabil

~ Nalbufina: analgezic derivat morfinic, administrat injectabil.

Sunt ***interzise copiilor sub vârsta de 1 an*** (deci la sugari):

~ Ciclobarbital: sedativ și hipnotic cu administrare orală.

Sunt ***interzise copiilor sub vârsta de o lună*** (deci la nou-născuți):

~ Mepivacaina: anestezic local utilizat pentru infiltraţie tronculară şi plexală.

28.1.2. CALCULAREA DOZELOR DE MEDICAMENTE LA COPII

La majoritatea medicamentelor, dozele pentru copii sunt precizate în documentaţia care însoţeşte produsul. Aceste doze sunt exprimate de obicei pentru 24 de ore astfel:

– fie pe perioadele copilăriei: dozele la nou-născuţi, la sugari, la copii 1-3 ani, la copii 3-7 ani, la copii 7-12 ani, la copii peste 12 ani;

– fie pe kilogram/corp şi 24 de ore;

– fie pe metru pătrat de suprafaţă corporală.

Calcularea suprafeţei corporale se face utilizând nomogramele special alcătuite pentru copii sau formula următoare (care este mai puţin exactă şi se potriveşte numai la tipurile constituţionale medii):

$$\text{Suprafaţa corporală } (m^2) = \frac{4G + 7}{G + 90}$$

(în care G = greutatea corporală în kg a copilului)

În cazurile în care se cunoaşte doza la adulţi, dar doza la copii nu este specificată – deşi medicamentul este permis la vârsta micului pacient – se aplică una dintre formulele:

$$\text{Doza copil} = \frac{V}{V + 12} \times \text{Doza adult}$$

(în care V = vârsta copilului în ani)

sau

$$\text{Doza copil} = \text{Doza adult} \times \frac{\text{Suprafaţa corporală a copilului } (m^2)}{1{,}73}$$

(în care 1,73 este suprafaţa corporală medie a unui adult)

28.2. MEDICAŢIA LA VÂRSTNICI

După vârsta de 60 de ani (vârsta a III-a), unele structuri şi funcţii ale organismului suferă o serie de modificări care impun anumite reguli în privinţa administrării medicamentelor:

~ procentul de apă din corp scade sub 60%, determinând astfel creşterea concentraţiei substanţelor hidrosolubile;

~ masa musculară diminuată;

~ ţesutul adipos creşte procentual şi ca valoare absolută, crescând concomitent şi timpul de înjumătăţire al medicamentelor liposolubile;

~ scade capacitatea vitală şi capacitatea pulmonară totală;

~ scade debitul cardiac;

~ în consecinţă se diminuează şi rata de metabolizare a unor medicamente din ficat, cu riscul acumulării lor;

~ scade filtratul glomerular, scăzând astfel şi eliminarea renală a unor substanţe şi prelungindu-se efectele lor (care pot fi favorabile sau adverse);

~ apar fenomene degenerative articulare tip artroză, care impune medicaţia corespunzătoare;

~ există tendinţa la demineralizare osoasă (osteoporoză), necesitând aport suplimentar de calciu, vitamina D, precum şi tratamente de profil [→ Medicaţia osteoporozei în cap. 19];

~ vârstnicii au o sensibilitate crescută faţă de tranchilizante, sedative, hipnotice, antidepresive, analgezice opioide.

În legătură cu farmacocinetica, există următoarele impedimente legate de vârstă:

1. Administrarea medicamentelor pe cale orală sau pe alte căi (intranazal, intraocular) devine nesigură dacă este lăsată pe seama pacienţilor vârstnici, deoarece aceştia pot uita dozele, orele sau ritmul de administrare şi pot omite sau pot repeta unele prize, ajungând la riscul unei supradozări. Pe de altă parte, deficienţele de vedere sau tulburările de motilitate (tremurături) fac să se greşească numărătoarea picăturilor sau a cantităţilor de medicamente fragmentate.

2. Absorbţia intestinală este încetinită datorită diminuării suprafeţei de absorbţie intestinală (prin scăderea numărului de vilozităţi) şi scăderii peristaltismului intestinal. În consecinţă, scade şi biodisponibilitatea.

3. Distribuţia substanţelor în diferitele compartimente ale organismului depinde – printre altele – şi de puterea de fixare a serumalbuminelor, care la bătrâni este diminuată. De aici posibilitatea ca în sânge să circule o cantitate mare de medicament liber (nelegat de albumine) care este activ în mod intens. Din cauza creşterii procentuale a ţesutului adipos, medicaţia liposolubilă este fixată mai mult şi concentraţia ei în sânge scade.

4. Biotransformarea substanţelor medicamentoase, realizată în mare măsură în ficat, este redusă din cauza scăderii volumului hepatic şi a activităţii enzimelor hepatice.

5. Eliminarea medicamentelor prin rinichi este scăzută deoarece la bătrâni numărul de nefroni scade, fluxul sangvin renal este redus, filtratul glomerular, reabsorbţia şi secreţia tubulară sunt diminuate. Există, prin urmare, posibilitatea acumulării de substanţe în organism.

6. Toate aceste mecanisme determină ca la bătrâni timpul de înjumătățire al agenților terapeutici să fie prelungit, ducând la riscul acumulării de substanțe în mediul intern. Sunt favorizate astfel reacțiile adverse și chiar fenomene toxice legate de o eventuală supradozare. Se impune, deci, concluzia ca la bătrâni, dozele să fie în general mai mici decât la adulți sau intervalele de administrare a prizelor să fie mai lungi.

7. Rezistența organismului față de anumite substanțe cu potențial toxic este scăzută la bătrâni. Anestezia generală poate fi urmată de accidente grave, prin deprimarea ireversibilă a centrilor respiratori și vasomotori. O importantă personalitate din clerul bisericii ortodoxe și-a pierdut viața fiind operată la vârsta de 92 de ani cu anestezie generală (intervenția se făcea în mod obișnuit cu rahianestezie, dar în acest caz, abordarea canalului rahidian nu a fost posibilă, probabil din cauza îndurării și calcificării structurilor cartilaginoase care nu au putut fi traversate cu acul!).

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN MOD CURENT ÎN GERONTOLOGIE ȘI GERIATRIE

~ **Aslavital®** – preparat tonic conținând procainā (= novocainā) + un factor activator + un factor antiaterogen. *Indicații*: dereglările psihosomatice ale vârstnicilor; surmenaj fizic și intelectual. Administrare orală (drajeuri) și fiole pentru i.m.

~ **Gerovital H_3** – preparat tonic conținând procainā + acid benzoic + clorură de K + fosfat de Na. Aceleași *indicații*. Administrare orală (drajeuri) și fiole inj.

~**Artrostop®** – preparat conținând glucozamină și condroitin sulfat, componente esențiale ale cartilajelor articulare. Aceste substanțe acționează prin regenerarea și consolidarea cartilajelor din articulațiile mari (genunchi, șold etc.) care suferă – la persoanele în vârstă – un proces de degenerare și atrofie. Administrare orală (capsule).

~ **Piracetam (Lucetam®; Nootropil®)** – preparat psihostimulent și nootrop, *indicat* în suferințe cerebrale acute și cronice, boala Alzheimer. Administrare orală și injectabilă.

~ **Piritinol (Encephabol®; Enerbol®)** – psihostimulent și nootrop. *Indicații*: arterioscleroză cerebrală; sechele de AVC; stări de astenie. Administrare orală.

~ **Ginkgo biloba (Flavotan®; Tanakan®)** – extract din planta cu același nume, *indicat* la vârstnici în tulburări ale funcțiilor cognitive și sechele după AVC. Administrare orală.

~ **Selegilină (Selegos®)** – inhibitor selectiv al monoaminooxidazei (IMAO) *indicat* în stările depresive în general (inclusiv cele din vârsta a III-a). Administrare orală (comprimate).

~ **Donepezil (Aricept®)** – inhibitor al acetilcolinesterazei, *indicat* în demența senilă Alzheimer. Administrare orală.

~ **Rivastigmin (Exelon®)** – tot inhibitor al acetilcolinesterazei; aceeași *indicație*. Administrare orală.

~ **Galantamină (Reminyl®)** – aceleași caracteristici.

~ **Memantină (Ebixa®)** – antagonist al receptorilor glutaminergici din SNC. *Indicații*: boala Alzheimer. Administrare orală.

SECȚIUNEA A III-A:

GHID DE FARMACOTOXICOLOGIE

29. EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII (în atenția moașelor)

29.1. FACTORII DE RISC AI MEDICAMENTELOR ÎN CURSUL SARCINII

În cursul sarcinii, utilizarea anumitor agenți terapeutici comportă o serie de riscuri pentru produsul de concepție (embrionul uman, respectiv fătul). Medicamentele primite de mamă traversează bariera placentară și trec în circulația fetală, acționând asupra diferitelor organe mai ales în perioada de organogeneză (primul trimestru al sarcinii). Greutatea moleculară mare a unui medicament sau legarea lui de proteinele plasmatice ale mamei diminuează trecerea prin placentă. Efectele la care este expus produsul de concepție din partea anumitor substanțe se materializează prin:

efecte teratogene, apărute la administrarea unor medicamente între săptămânile a II-a și a VIII-a de sarcină, determinând malformații congenitale majore de genul focomelie, anencefalie etc, luând aspectul unor adevărate "monstruozități" și fiind deseori incompatibile cu o viață de durată;

efecte dismorfogene, producând malformații congenitale la diverse organe: cardiopatii congenitale (medicamente care acționează între zilele 20- 40 ale sarcinii); malformații ale tubului digestiv sau ale căilor biliare; malformații congenitale renale și ale căilor urinare; malformații ale SNC (medicamente primite între zilele 15-25 ale gestației).

moartea embrionului uman încă din primele zile ale sarcinii.

Din aceste motive a fost concepută o clasificare a medicamentelor în funcție de riscul pe care ele îl reprezintă în cursul sarcinii. [→ Tabelul 29.1.]

Factorul de risc A este atribuit medicamentelor care în mod sigur nu au niciun efect nociv asupra sarcinii, fapt demonstrat experimental (pe animale) şi clinic.

Factorul de risc B este acordat substanţelor la care nu există dovezi experimentale şi nici studii clinice privind periculozitatea lor în primul trimestru de sarcină. Nu există nici dovezi despre efecte nocive în ultimul trimestru al sarcinii.

Factorul de risc C revine medicamentelor care experimental au arătat efecte nedorite, neexistând însă studii controlate la oameni.

Factorul de risc D se atribuie substanţelor cu efecte nocive pentru embrionul uman, acestea fiind permise femeii gravide numai dacă nu există alternativă terapeutică şi dacă ea este expusă unui risc vital.

Factorul de risc X este acordat medicamentelor unde sunt dovezi experimentale şi clinice asupra nocivităţii lor care din această cauză depăşeşte beneficiul terapeutic. Asemenea substanţe sunt net contraindicate în cursul sarcinii.

Tabelul 29.1. Clasificarea medicamentelor în funcţie de riscul reprezentat în timpul sarcinii

Factorul de risc	Grupa de medicamente	Medicamentul	Observaţii
Prezintă factor de risc A	Vitamine		
	Preparate cu fier şi suplimente nutritive cu substanţe minerale		
	Antihelmintice	Niclosamid	*Indicaţii:* în teniaze
	Hormonii tiroidieni		Nu traversează placenta
Prezintă factor de risc B	Antibiotice beta-lactamice	Peniciline	Antibiotice de elecţie în cursul gestaţiei
		Cefalosporine	
	Alte antibiotice şi chimioterapice antibacteriene	Macrolide	Excepţie claritromicina
		Spiramicina (Rovamicina)	*Indicaţii:* toxoplasmoză
		Nitrofurantoin	Contraindicat în trimestrele I şi III (în trim. III poate produce anemie hemolitică)
	Antihipertensive	Alfa-metildopa	
	Beta-blocante adrenergice	Propranolol; atenolol; metoprolol	De evitat în trimestrul I. Produc la NN bradicardie şi hipoglicemie
	Hipoglicemiante	Insulină	Nu traversează bariera placentară
	Antiemetice	Proclorperazina (Emetiral); trietilperazina (Torecan); metoclopramida (Primperan)	În trimestrul I este de preferat ca antiemetic ondansetronul
	Analgezice-antipiretice	Paracetamol	
	Antiastmatice	Cromoglicat de sodiu	
	Mucolitice	Acetilcisteina	
	Anticolinergice	Atropina, scopolamina	
	Antihistaminice	Dimentiden (Fenistil®); ciproheptadină (Peritol®); loratadină (Claritine®)	

Continuare tabelul 29.1.

Prezintă factor de risc C	Antibiotice şi chimioterapice antibacteriene	Aminoglicoside	Toxice pentru rinichi şi organul cohleo-vestibular
		Claritromicina	În special administrarea i.v.
		Sulfonamide	Risc de icter nuclear la NN
		Cotrimoxazol (= trimetoprim + sulfametoxazol)	Creşte riscul de icter nuclear la NN
		Metronidazol pe cale sistemică (poate fi administrat intravaginal în *Trichomonas*)	Intervine în sinteza ADN. Contraindicaţii în trimestrele I şi III de sarcină.
	Tuberculostatice	Etambutol	
		Isoniazidă	De evitat în trimestrul I. Eventual dat în asociere cu vitamina B_6
		Rifampicină	
	Antifungice	Ketoconazol	*Contraindicaţii* în administrare sistemică şi locală
	Antimalarice	Chinină	Determină avort, naştere prematură, malformaţii osoase, surditate
		Clorochină	Permisă în doze mici (100 mg/zi) în profilaxia malariei
	Antihelmintice	Mebendazol	
	Glucocorticoizi (după unii autori, factor de risc B)	Prednison, prednisolon	Moartea fătului în uter, avort, malformaţii palatine. La NN: insuficienţă corticosuprarenală
	Diuretice saluretice	Hidroclorotiazidă; furosemid	Scad debitul de perfuzie placentară; hiperuricemie; trombocitopenie la NN
	Cardiotonice digitalice	Digoxina	
	Antihipertensive	Clonidina; dihidralazina	
	Blocante ale canalelor de calciu	Verapamil; diltiazem	
	Anticoagulante	Heparina cu greutate moleculară mare	Nu poate traversa bariera placentară; totuşi, se va suspenda înainte de naştere (risc de hemoragii la NN)
	Analgezice opioide	Morfină, Mialgin, Fortral	Sindrom de abstinenţă la NN
	Analgezice antipiretice	Acid acetilsalicilic	În trim. III are factor de risc D: prelungirea gestaţiei, inhibarea contracţiilor uterine şi hemoragii materne şi la NN. Închiderea prematură a canalului arterial
	Metilxantine	Teofilina, Miofilin®	La NN: hiperexcitabilitate, apnee
	Beta-2 adrenergice (antiastmatice)	Albuterol (salbutamol); formoterol; terbutalină; salmeterol	În trimestrul I sunt teratogene
	Antitusive opiacee	Codeina	
	Antihistaminice	Astemizol; clemastină (Tavegyl®); clorfeniramină; prometazină (Romergan); terfenadină (Histadin®)	

Continuare tabelul 29.1.

Prezintă factor de risc D	Antibiotice și chimioterapice antibacteriene	Tetracicline	Hipoplazie osoasă; ingălbenirea definitivă a smaltului dentar
		Cloramfenicol	Depresie medulară. Sindromul cenușiu al NN
		Fluorchinolone	
	Tuberculostatice	Pirazinamidă	
	Citostatice	Metotrexat	Avort, malformații osoase, anomalii cerebrale
	Antiepileptice	Difenilhidantoină	Malformații craniene, cardiace
		Fenobarbital	În asociere cu hipovitaminoză K produce hemoragii la NN
		Valproat de sodiu	În trimestrul I poate produce mielomeningocel, spina bifida
		Carbamazepină	
	Antipsihotice	Săruri de litiu	În trimestrul III produce fenomene toxice la NN
		Benzodiazepine	Detresă a NN cu hipotermie și hipotonie. Sindrom de abstinență la NN
	Antiinflamatoare nesteroidiene	Diclofenac; indometacin	În trimestrul I: risc B. În trim. III, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor, *produc închiderea prematură* a canalului arterial la NN
	Antitiroidiene de sinteză	Carbimazol; tiamazol	Permise în trimestrul I. Gușă la NN; distiroidie.
	Chelatori de cupru	Penicilamina (Cuprenil®)	Excepțional permisă în boala Wilson.
Prezintă factor de risc X	Antifungice	Griseofulvina	*Contraindicată* chiar și la femeile care ar putea rămâne gravide în viitor
	Citostatice		În trimestrul I – moartea fătului, avort. În trimestrul III – depresie medulară fetală, septicemie și hemoragii ale NN
	Inhibitorii ACE	Captopril; enalapril; lisinopril; perindopril; fosinopril	Leziuni renale; malformații craniene. La NN: oligurie, HTA, hipercalcemie.
	Anticoagulante orale		
	Hormonii sexuali	Estrogenii [G 03 C]: estradiol; estriol; Sintofolin®	Malformații ale organelor genitale externe. Cancer vaginal
	Antivitamine K	Warfarina	
	Produse care conțin iod	Expectorante, antiseptice intestinale	Iod^{131}, izotop radioactiv: risc mutagen și teratogen
	Antidiabetice de sinteză		Malformații congenitale grave
	Acid retinoic și derivați	Etretinat (Tigason®)	Sarcina trebuie evitată timp de un an de la întreruperea tratamentului
		Isotretinoin (Roaccentane®)	Sarcina trebuie evitată cel puțin o lună de la întreruperea tratamentului

29.2. VACCINĂRILE ÎN CURSUL SARCINII

Următoarele vaccinări sunt **interzise** în cursul sarcinii: vaccinarea împotriva rubeolei şi împotriva rujeolei care, efectuându-se cu virusuri vii atenuate, prezintă un mare pericol pentru făt prin activarea acestora (produc malformaţii grave).

Următoarele vaccinări **pot fi efectuate** în cursul sarcinii, dacă deplasările sau situaţia epidemiologică a zonei unde se află gravida le impune: vaccinarea împotriva febrei galbene, a holerei, a meningitei cerebrospinale epidemice (meningita meningococică), a febrei tifoide, a hepatitei virale tip A, împotriva gripei (numai vaccinuri cu virus gripal omorât).

Următoarele vaccinări **devin obligatorii** în cursul sarcinii, în anumite condiţii: vaccinarea împotriva rabiei la gravide muşcate de animale necunoscute; vaccinarea împotriva tetanosului şi a difteriei; împotriva hepatitei virale tip B.

29.3. MEDICAMENTELE ÎN PERIOADA DE ALĂPTARE

Trebuie ţinut seama de faptul că majoritatea substanţelor primite de mamă trec în lapte şi astfel îşi pot exercita efectul asupra sugarului. În cantităţile cele mai mari – având deci o periculozitate mai mare – trec în laptele matern substanţele cu greutate moleculară mică, cele liposolubile şi neionizabile. Iată o listă de substanţe şi medicamente care pot realiza în lapte concentraţii toxice pentru copilul alăptat: alcool; nicotină (la mamele fumătoare); opiacee (pot crea dependenţă şi la sugar!); hipnotice şi sedative; antiepileptice; tetraciclină (îngălbenirea dinţilor); cloramfenicol (depresie medulară); izoniazida (produce deficit de vitamina B_6); metronidazol; anticoagulante orale; săruri de aur (depresie medulară; insuficienţă hepatică sau renală); săruri de litiu.

30. REACŢII ADVERSE (EFECTE SECUNDARE) ALE MEDICAMENTELOR

(în atenţia asistenţilor medicali)

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Alopecie = căderea părului.

Anemie aplastică = scădere importantă a hematiilor şi Hb din sânge, prin insuficienţă a hematopoiezei (producţia de celule sangvine din măduva osoasă), cum se întâmplă în boala de iradiere, în unele infecţii virotice severe, în intoxicaţia cu săruri de aur etc. Este însoţită de regulă de leucopenie şi trombocitopenie.

Anemie hemolitică = scădere importantă a hematiilor şi Hb din sânge din cauza distrugerii hematiilor (hemoliză) din circulaţie prin diferite mecanisme: hematii cu structură anormală, apariţia de autoanticorpi, venin de şarpe etc.

Anemie megaloblastică = scădere importantă a hematiilor din sânge, dar cu mărirea apreciabilă de volum a celor existente. Apare în carenţa de vitamină B_{12} şi în cazul parazitării cu botriocefal.

Ataxie = tulburare de coordonare a mişcărilor active.

Boala serului = manifestare patologică apărând la 8-12 zile după administrarea unui medicament sau produs biologic (ser antitetanic, ser antidifteric) şi care constă în urticarie, edeme periferice, mărirea ganglionilor limfatici, febră, artralgii.

Diplopie = vedere dublă a obiectelor privite.

Fotodermatită = reacţie sub forma de eritem solar, apărând atunci când un medicament sau metabolitul său se concentrează în piele şi absoarbe energia razelor ultraviolete.

Galactoree = secreţie lactată excesivă, anormală, a glandelor mamare.

Ginecomastie = dezvoltare patologică a glandelor mamare la bărbaţi, uneori cu apariţia unei mici secreţii lactate.

Lupus eritematos sistemic (LES) = lupus eritematos diseminat (LED) = boală autoimună încadrată la colagenoze, având manifestări multiple: erupţie cutanată formată din placarde eritematoase cu localizare caracteristică la faţă, dureri articulare, tulburări renale (nefropatia lupică), uneori endocardită şi fenomene neurologice. Diagnosticul se confirmă prin prezenţa autoanticorpilor specifici.

Mielosupresie = insuficienţa măduvei osoase hematopoietice de a produce celulele din sânge. Se manifestă prin tulburări clinice severe, iar hemoleucograma este semnificativă arătând anemie, leucopenie cu neutropenie şi trombocitopenie.

Mucosită = inflamaţia mucoasei bucale, în mod frecvent însoţită de afte, ulceraţii, cruste şi mici sângerări locale. Foarte dureroasă, apare cel mai adesea în cazuri de leucopenie severă cu neutropenie.

Reacţie adversă medicamentoasă = efect nedorit şi neintenţionat al unui medicament, care poate lua forme variate, mergând de la reacţii uşoare până la unele care pun în pericol viaţa.

Sialoree = hipersalivaţie.

Sindrom Lyell = epidermoliză necrozantă supraacută, de origine medicamentoasă. Are manifestări cutanate (placarde eritematoase surmontate de bule, ca în arsuri), erupţii pe mucoase, conjunctivită până la ulceraţii corneene, stare generală sever alterată, tulburări hidroelectrolitice, evoluţie adeseori letală.

Sindrom parkinsonian = tulburări ale motilităţii extrapiramidale asemănătoare celor din boala Parkinson: rigiditate, tremurături neintenţionale, dificultăţi de mers, imobilitatea mimicii feţei, articularea dificilă a cuvintelor.

Sindrom Stevens-Johnson = ectodermoză erozivă pluriorificială constând în stomatită buloasă, conjunctivită, uneori uretrită, eritem cutanat polimorf, stare generală sever alterată.

TSH = tireostimulin hormone = hormon secretat de hipofiza anterioară cu efect asupra tiroidei, de intensificare a secreţiei de hormoni tiroidieni.

Tinnitus = acufene = zgomote sau vâjâituri în urechi (fără vreo cauză exterioară).

T_3 = *triiodotironina* = hormon tiroidian conţinând iod.

T_4 = *tetraiodotironina (tiroxina)* = hormon tiroidian foarte bogat în iod.

Urticarie (popular „blânde") = erupţie a pielii, uneori generalizată, foarte pruriginoasă, formată din macule eritematoase şi papule de diferite mărimi, cele întinse având centrul alb.

Farmacotoxicologia studiază – alături de incompatibilităţile şi intoxicaţiile medicamentoase – o importantă categorie de manifestări nedorite produse de agenţii terapeutici şi anume **reacţiile adverse (efectele secundare)** ale medicamentelor, care se pot întâlni în practica curentă..

Este de subliniat că aceste manifestări apar chiar în condiţiile administrării corecte şi în doze adecvate ale medicamentelor. Ele pot fi produse de următoarele cauze:

~ o intoleranţă înnăscută faţă de o anumită substanţă (= idiosincrazie);

~ un efect toxic exercitat de medicament, chiar administrat în doza uzuală;

~ o sensibilitate particulară (reacţie alergică) la contactul cu agentul terapeutic folosit.

Ca tratament de urgenţă se impune – în majoritatea situaţiilor – întreruperea imediată a medicamentului incriminat. Totuşi, sunt cazuri când acesta trebuie administrat în continuare, altminteri sănătatea şi chiar viaţa pacientului pot fi periclitate (de exemplu, citostaticele la bolnavii cu cancer, profilaxia antirabică la persoane muşcate de câini suspecţi, transfuziile de sânge în hemoragiile masive, medicaţia antiepileptică). În asemenea cazuri se urmăreşte combaterea reacţiilor adverse cu diferite alte medicamente, care să anihileze efectul toxic, păstrând avantajul terapeutic (antihistaminice la reacţiile alergice; stimulente ale coloniilor granulocitare la citostatice). Pentru unele substanţe se fac dozări ale nivelului plasmatic (metotrexat, antiepileptice). Dacă reacţiile sunt de mică intensitate, tratamentul poate fi continuat sub strictă supraveghere medicală, uneori cu internarea bolnavului, deoarece există riscul intensificării lor.

30.1. REACŢII ADVERSE PRIN IDIOSINCRAZIE

Intoleranţa înnăscută faţă de unele substanţe are substrat genetic şi se datorează deficitului de sinteză a unor enzime. Manifestările clinice apar la doze mici de medicament. Transmiterea este deseori ereditară, fiind legată de un anumit cromozom. Spre exemplu, în cazul anemiei hemolitice prin deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), intervine o genă situată pe cromozomul sexual X. Din acest motiv, boala apare numai la sexul masculin. Medicamentele care declanşează crizele hemolitice sunt: chinina, chinidina, primaquina, fenacetina, sulfamidele, nitrofuranii (în plus şi un aliment: bobul = *Vicia faba*).

Suxametoniul (curarizant de sinteză) poate produce apnee în doze mici; intoleranţa aceasta se transmite autosomal recesiv. Crizele de methemoglobinemie care apar după chinină, nitrofurani, sulfamide, cloramfenicol sau fenacetină sunt datorate deficitului de hemoglobin-reductază din hematii, iar transmiterea este autosomal-recesivă. În idiosincrazia la anestezicele generale care determină hipertermie malignă (halotan, ciclopropan, metoxifluran), transmiterea este autosomal-dominantă.

30.2. REACŢII ADVERSE PRIN EFECTE TOXICE

În aceste cazuri, doza administrată – chiar dacă se încadrează în limitele permise – joacă totuşi un rol, efectul toxic fiind cu atât mai intens cu cât ea este mai mare. Intervin însă o serie de factori: reactivitatea individuală; deficitul de funcţionare al organelor de epurare (ficat, rinichi); leziunile unor organe; tulburările metabolice; unele interacţiuni medicamentoase.

Printre reacţiile adverse toxice trebuie menţionate:

– **efectele teratogene:** administrarea unor medicamente la femeia însărcinată poate determina apariţii de malformaţii congenitale grave la copil (citosta-

ticele, unele antiepileptice – fenitoina şi trimetadiona, anticoagulantele cumarinice, hormonii sexuali androgeni);

~ **efectele mutagene:** constau în modificări ale fenotipului care se pot manifesta ulterior, prin boli genetice, la descendenţi (citostaticele, imunosupresivele, unele antiepileptice, unele neuroleptice, metronidazolul);

~ **efectele cancerigene:** citostaticele din grupa alchilantelor.

Enumerăm mai jos principalele **reacţii adverse (efecte secundare) medicamentoase de natură toxică** în ordinea organelor şi aparatelor care pot fi afectate, chiar atunci când dozele terapeutice au fost respectate. Acolo unde există, sunt menţionate şi mijloacele terapeutice de combatere a lor.

 # Reacţii adverse generale

~ Astenie, senzaţie de oboseală: carbamazepin; clonazepam; diazepam; fenobarbital; valproat de sodiu.

~ Mialgii: carbamazepin.

~ Febră de cauză neinfecţioasă: bleomicină; citozinarabinozid; ciclofosfamidă. dacarbazină; doxorubicină; carbamazepin.

~ Sindrom Lyell: carbamazepin.

~ Sindrom Stevens-Johnson: carbamazepin; etosuximid.

~ Lupus eritematos sistemic (LES): carbamazepin; fenitoin; valproat de sodiu.

 # Reacţii adverse cutanate (efecte dermatotoxice)

~ Dermatită exfoliativă: carbamazepin.

~ Alopecie: carbamazepin; vincristină; doxorubicină.

~ Necroză la locul de administrare, în caz de extravazare: vincristină; dactinomicină; doxorubicină; idarubicină.

 # Reacţii adverse din partea organelor limfoide

~ Adenopatii periferice: carbamazepin; fenitoin.

 # Reacţii adverse din partea aparatului locomotor

~ Artralgii: carbamazepin.

~ Osteomalacie: fenitoin.

 # Reacţii adverse ale organelor respiratorii

~ Hipersecreţie bronşică: clonazepam.

~ Dispnee: carbamazepin.

~ Depresie respiratorie: clonazepam; diazepam.

~ Fibroză pulmonară: bleomicină; carbamazepin.

 # Reacţii adverse cardiovasculare (efecte cardiotoxice)

~ Bradicardie: carbamazepin.

~ Insuficienţă cardiacă: daunorubicina; doxorubicina; epirubicina.

~ Hipotensiune arterială: carbamazepin; diazepam.

~ Tromboflebite: carbamazepin.

 # Reacţii adverse digestive

~ Gingivită hipertrofică: fenitoin.

~ Stomatită: carbamazepin; metotrexat.

~ Dureri abdominale: glucocorticoizii (prednison); unele citostatice; carbamazepin; valproat de sodiu; fenitoin.

~ Anorexie, greţuri şi vărsături: carbamazepin; aproape toate citostaticele, în special carboplatin, ciclofosfamidă (în doze mari), cisplatin, citozinarabinozid, dacarbazina, dactinomicina, doxorubicina, ifosfamidă, metotrexat (în doze mari), teniposid. Ca prevenire şi tratament al vărsăturilor din cursul chimioterapiei citostatice: ondansetron (Emeset®; Zofran®) sau granisetron.

~ Diaree: unele citostatice; carbamazepin.

~ Constipaţie: vincristina.

~ Ulcer gastric, uneori cu hemoragie digestivă superioară: acid acetilsalicilic şi alte AINS; glucocorticoizii (prednison). Pentru prevenire, aceste medicamente se administrează pe stomacul plin (în timpul sau imediat după masă) şi concomitent se administrează antiacide (Dicarbocalm sau Ulcerotrat).

 # Reacţii adverse hepatice (efecte hepatotoxice)

~ Alterarea probelor funcţionale hepatice: isoniaziada; unele citostatice.

~ Icter: carbamazepin; fenitoin; metotrexat.

~ Necroză hepatică: azatioprină.

 # Reacţii adverse pancreatice (efecte pancreatotoxice)

~ Hiperglicemie: (l-)asparaginaza; fenitoin; glucocorticoizi.

 # Reacţii adverse reno-urinare (efecte nefrotoxice)

~ Leziuni renale manifestate prin proteinurie, hematurie, cilindrurie, oligurie şi azotemie: streptomicina, amikacina, gentamicina şi kanamicina (toate fac parte din clasa de antibiotice aminoglicoside).

~ Polakiurie, disurie: carbamazepin.

~ Hematurie: carbamazepin.

~ Insuficienţă renală acută: amikacina, gentamicina, kanamicina şi streptomicina; cisplatin; metotrexat; carbamazepin.

~ Cistită hemoragică: citostaticele ciclofosfamidă şi ifosfamidă. Pentru prevenire, se administrează concomitent uromitexan (Mesna).

~ Incontinenţă urinară, enurezis: clonazepam; valproat de sodiu;

 # Reacţii adverse din partea organelor genitale

~ Tulburări menstruale (amenoree): busulfan; ciclofosfamidă; clorambucil.

~ Sterilitate: unele citostatice.

 # Reacţii adverse ale sistemului nervos (efecte neurotoxice)

~ Cefalee: carbamazepin; gabapentin; lamotrigin; valproat de sodiu.

~ Ameţeli, tulburări de echilibru: carbamazepin; diazepam; fenitoin; gabapentin.

~ Somnolenţă: carbamazepin; diazepam; fenitoin; fenobarbital; gabapentin; lamotrigin; valproat de sodiu.

~ Ataxie: clonazepam; gabapentin; valproat de sodiu; 5-fluorouracil; procarbazină.

~ Tremor: gabapentin; valproat de sodiu.

~ Stare de confuzie: carbamazepin; fenobarbital; valproat de sodiu.

~ Parestezii: carbamazepin; valproat de sodiu; cisplatin; procarbazină.

~ Encefalopatii sau mielopatii: în urma administrării intratecale de metotrexat şi citozinarabinozid.

 # Reacţii adverse din partea organelor de simţ

~ Tulburări de vedere: carbamazepin; clonazepam; fenitoin.

~ Nistagmus: carbamazepin; fenitoin; gabapentin.

~ Tinitus (acufene): carbamazepin; valproat de sodiu.

~ Hipoacuzie – surditate **(efecte ototoxice)**: streptomicina, kanamicina, gentamicina, amikacina (antibiotice din clasa aminoglicoside).

 # Reacţii adverse endocrine

~ Ginecomastie: carbamazepin.

~ Scăderea (pierderea) libidoului: carbamazepin; diazepam; busulfan; ciclofosfamidă; clorambucil; vincristină.

 # Reacţii adverse hematologice (efecte hemato- şi mielotoxice)

~ Anemii de diferite tipuri: citostaticele, carbamazepin; fenitoin.

~ Leucopenie cu neutropenie: ciostaticele; carbamazepin; etosuximid.

~ Trombocitopenie: citostaticele; carbamazepin; etosuximid; fenitoin; valproat de sodiu.

~ Depresie medulară la care se asociază leucopenie (prin neutropenie), cu trombocitopenie şi anemie (până la aplazie medulară): aproape toate citostaticele. Din acest motiv chimioterapia citostatică injectabilă se face numai sub monitorizarea hemoleucogramei cel puţin o dată la 48 de ore, uneori chiar la 24 de ore. Citostaticele administrate oral necesită de regulă doar control săptămânal al tabloului sangvin. Pentru prevenirea leucopeniei generate de metotrexat, la dozele mari se asociază imediat folinat de calciu. Împotriva leucopeniei cu ne-

utropenie deja instalate: stimulente ale coloniilor celulare din măduva hematopoietică (molgramostim = Leucomax® sau filgrastim = Neupogen®). Impotriva trombocitopeniei: transfuzii cu concentrat trombocitar. Impotriva anemiei: transfuzii cu concentrat eritrocitar, Neorecormon.

~ Deficit al factorilor de coagulare cu fenomene hemoragice: valproat de sodiu;

 # Reacţii adverse din partea sistemului imun

~ Toţi agenţii citostatici şi imunosupresivi determină o diminuare a mecanismelor de apărare a organismului cu riscul apariţiei a numeroase infecţii intercurente. Acest fenomen se datorează efectului toxic asupra ţesutului limfatic: asupra limfocitelor B cu rol în imunitatea humorală (producerea anticorpilor circulanţi) şi a limfocitelor T cu rol în imunitatea mediată celular (producerea de limfokine şi de interferon gamma).

Din numărul mare de reacţii adverse (efecte secundare) produse de medicamente, exemplificăm prin trei grupe de substanţe importante, la care aceste reacţii au o frecvenţă mai ridicată, o mare varietate şi o gravitate deosebită: citostaticele, antiepilepticele şi medicamentele cu acţiune deprimantă centrală (incluzând neuroleptice, anxiolitice, hipnotice şi sedative). Aceste trei mari grupe sunt prezentate separat → Tabelele 30.1., 30.2. şi 30.3.

Tabelul 30.1. Reacţii adverse (efecte secundare) produse de medicaţia citostatică

Grupa de medicamente citotoxice	Denumirea citostaticului (D.C.I.)	Efecte toxice imediate şi tratamentul lor	Efecte toxice subacute sau tardive şi tratamentul lor
Agenţi alchilanţi	Ciclofosfamidă	Greţuri, vărsături – preventiv şi curativ: ondansetron sau granisetron	Cistită hemoragică – preventiv: Uromitexan (Mesna) *Mielosupresie* – Filgrastim (Neupogen®); transfuzii cu derivate de sânge Risc carcinogenic = o nouă boală neoplazică Tulburări gonadice
	Ifosfamidă	Greţuri, vărsături – preventiv şi curativ acelaşi tratament ca mai sus	Mielosupresie – acelaşi tratament ca mai sus Nefrotoxicitate
	Clorambucil	Greţuri	Mielosupresie – acelaşi *tratament* Risc carcinogenic
	Busulfan		
	Procarbazină	Greţuri, vărsături – idem	Mielosupresie – idem Tulburări gonadice Risc carcinogenic
	Dacarbazină	Greţuri, vărsături – idem	Mielosupresie – idem Risc carcinogenic

Continuare tabelul 30.1.

Antimetaboliți (analogi)	Metotrexat	Grețuri, vărsături → idem	Mielosupresie → idem (preventiv: calciu folinat) Mucozită bucală severă → instilații bucale; antibiotic. Icter colestatic
	6-mercaptopurină	Grețuri	Efecte toxice asupra ficatului
	6-tioguanină		
	Fludarabină		
	Citozin-arabinozid	Grețuri, vărsături → idem	Mielosupresie → același tratament ca mai sus Mucozită bucală → același tratament ca mai sus „Sindromul de cytosar" după 7 zile: febră
	5-fluorouracil	Grețuri; diaree	Angină Mielosupresie → idem
Alcaloizi vegetali	Vincristină	Grețuri; constipație	Mielosupresie → idem Alopecie Polineuropatie periferică
	Vinorelbin (produs semisintetic)	Grețuri, vărsături → idem	Mielosupresie → idem
	Etoposid	Grețuri, vărsături → idem	Alopecie Mielosupresie → idem
Antibiotice citotoxice	Doxorubicină	Grețuri, vărsături – idem	Insuficiență cardiacă
	Epirubicină	Grețuri, vărsături – idem	Insuficiență cardiacă
	Idarubicină		
	Mitoxantron	Grețuri, vărsături – idem	Mielosupresie Tulburări cardiace
	Actinomicină D	Grețuri, vărsături – idem Erupții cutanate alergice	Mielosupresie – idem Mucozită – același tratament ca mai sus
	Bleomicină	Grețuri, vărsături – idem Febră Erupții cutanate alergice Reacții anafilactice diverse	Alopecie Fibroză pulmonară
	Mitomicină	Grețuri, vărsături – idem	Mielosupresie – idem Tulburări cardiace Tulburări renale, azotemie crescută
Compuși platinați	Carboplatin	Grețuri, vărsături – idem Tulburări hidroelectrolitice	Mielosupresie – idem Tulburări neurologice Hipoacuzie
	Cisplatin	Grețuri, vărsături – idem	Mielosupresie – idem Polineuropatie periferică Hipoacuzie Tulburări renale
Anticorpi monoclonali	Bevacizumab		
	Cetuximab		
	Rituximab		
Enzime	(L-) asparaginază	Fenomene alergice până la edem laringian și șoc anafilactic	Pancreatită cu hiperglicemie – insulină Regular s.c.
Citostatice cu diferite mecanisme de acțiune	Hidroxiuree	Grețuri	Mielosupresie – același tratament ca mai sus
	Irinotecan	Grețuri, vărsături; diaree	Mielosupresie – idem

Tabelul 30.2. Reacții adverse (efecte secundare) ale medicației antiepileptice

Tipul de reacție	Carbamazepin	Clonazepam	Diazepam	Etosuximid	Fenitoin	Fenobarbital	Gaba pentin	Lamotrigin	Acid valproic
Reacții adverse generale	Astenie; febră; sindrom Lyell; sindrom Stevens-Johnson; L.E.S.	Oboseală	Oboseală	Rar sindrom Stevens-Johnson	L.E.S.; sindrom Stevens-Johnson	Oboseală	Oboseală; creștere ponderală		Astenie; L.E.S.; dependență
Reacții adverse cutanate	Erupții alergice: urticarie, prurit; dermatită exfoliativă; eritem polimorf; alopecie			Urticarie	Erupții alergice; hirsutism; acnee	Erupții alergice		Erupții cutanate	Alopecie temporară; edeme
Reacții adverse limfoide	Adenopatii periferice; splenomegalie				Limfadenopatii periferice				
Aparat locomotor	Artralgii				Osteomalacie				
Reacții adverse ale aparatului respirator	Dispnee; fibroză pulmonară	Depresie respiratorie; creșterea secrețiilor bronhice	Insuficiență respiratorie acută (dacă este injectat i.v. rapid)						
Reacții adverse ale aparatului cardiovascular	Bradicardie; bloc A-V; hipotensiune arterială; vasculite; tromboflebite		Hipotensiune arterială						
Reacții adverse în cavitatea bucală	Stomatită gingivită; glosită; uscăciune; odinofagie	Sialoree	Uscăciunea mucosei bucale		Gingivită hipertrofică				Sialoree
Reacții adverse din partea tubului digestiv	Anorexie, greață; vărsături; dureri abdominale; diaree sau constipație			Anorexie; grețuri	Anorexie, greață; vărsături epigastralgii		Vărsături	Greață; vărsături	Anorexie; grețuri; vărsături; epigastralgii
Reacții adverse hepatice	Hepatomegalie; icter colestatic; porfirie acută		Icter		Icter colestatic necroză hepatică				Disfuncții hepatice; hiperbilirubinemie
Pancreas	Pancreatită				Hiperglicemie				Pancreatită

Reacţii adverse ale aparatului urinar	Disurie; polakiurie; retenţie de urină; proteinurie; hematurie oligurie; insuficienţă renală acută	Incontinenţă urinară							Enurezis
Reacţii adverse ale SNC şi nervilor periferici	Cefalee; tulb. de echilibru; somnolenţă; stări depresive confuzii; mişcări involuntare; pareze; parestezii, nevrită periferică spasme musculare	Somno lenţă; ataxie; tulburări de comportament; agresi vitate	Somnolenţă; ataxie	Stare de nelinişte; fenomene parkinsoniene	Somnolenţă; cefalee; vertij	Somnolenţă; confuzii	Somnolenţă; cefalee; ameţeli; ataxie; tremor	Somnolenţă; cefalee ameţeli; ataxie	Somnolenţă; cefalee; ataxie; tremor; confuzii halucinaţii; parestezii; spasme musculare
Reacţii adverse ale analizatorului vizual	Tulburări de acuitate vizuală; nistagmus; conjunctivită; cataractă	Tulburări de acuitate vizuală	Tulburări de vedere		Diplopie; nistagmus		Nistagmus	Diplopie	
Analizatorul acustic vestibular	Tinitus								Tinitus
Reacţii adverse endocrine	Ginecomastie; galactoree; pierderea libidoului; modificări ale TSH, T3 şi T4		Scăderea libidolui						
Reacţii adverse hemato poietice şi ale sângelui	Leucopenie; neutropenie; trombocitopenie; anemie aplastică, hemolitică sau megaloblastică. Hipocalcemie; hiponatremie			Leucopenie; neutropenie; tombocitopenie; anemie aplastică	Leucopenie; neutropenie; trombocitopenie anemie aplastică sau megaloblastică. Hemoragii la NN din mame tratate cu fenitoin	Hipoprotombinemie la NN din mame tratate cu fenobarbital			Leucopenie; trombocitopenie cu hemoragii; alungirea TS şi T. Quick; scăderea fibrinogenului şi a factorului VIII

30.3. REACȚII ADVERSE PRIN MECANISM ALERGIC

Aceste reacții apar chiar la doze foarte mici și au mecanism imun. Într-un prim timp se produce sensibilizarea organismului sub acțiunea unei substanțe de natură proteică sau polizaharidică (care are rolul de antigen). Ca urmare, în plasmă apar anticorpi specifici. La un al doilea contact cu aceeași substanță, se produce reacția antigen-anticorp care poate îmbrăca diferite forme de manifestare:

 # Reacții alergice tip I (anafilactice)

Sunt reacții imediate, cu participarea IgE. Aici intervine și acțiunea unor autacoizi (histamina, bradikinina, leucotrienele) [→ Cap. 4 – FARMACOLOGIE MOLECULARĂ și FARMACODINAMIE]. Penicilina, (l-)asparaginaza și mediile de contrast radiologice pot declanșa asemenea reacții. Ca manifestări clinice pot apărea: urticarie, edem angioneurotic (inclusiv edem glotic), fenomene astmatiforme, șoc anafilactic. În aceste cazuri tratamentul de urgență constă în adrenalină s.c. sau i.v. lent după diluare, dexametazonă sau hidrocortizon hemisuccinat i.v.

 # Reacții alergice de tip II (citotoxice)

Sunt mediate prin anticorpii formați din imunoglobuline (IgM și IgG). Ele pot fi produse de către chinină, chinidină, sulfamide, aminofenazonă. Determină anemii hemolitice și trombocitopenii.

 # Reacții alergice de tip III (prin complexe imune)

Se datorează unor complexe solubile formate din antigene + anticorpi. Ele pot fi declanșate de către penicilină, barbiturice, fenitoin, fenilbutazonă. Clinic, se manifestă ca boala serului, edem alergic Quincke, eritem polimorf, vasculite, sindrom Stevens-Johnson.

 # Reacții alergice de tip IV (mediate celular)

Sunt reacții întârziate, având ca substrat eliberarea de limfokine din limfocitele sensibilizate. Ca tablou clinic pot apărea dermatita de contact (la unele antibiotice) și fotoalergia medicamentoasă.

Dată fiind gravitatea unor asemenea reacții, se impune o profilaxie a alergiei medicamentoase. Bolnavii vor fi interogați asupra unor eventuale antecedente alergice la diferite substanțe și asupra unor boli cu substrat alergic (eczema atopică, febră de fân, astm bronșic). Aceste date trebuie notate în fișa personală sau în foaia de observație. Substanțele cu efect sensibilizant identificate, precum și cele înrudite chimic trebuie neapărat evitate.

Ca tratament, în formele ușoare sunt indicate antihistaminicele sistemice [→ Antihistaminice de uz sistemic în cap. 25] de generația I sau II. În formele mai grave, glucocorticoizii de uz sistemic cu administrare i.v. [→ Corticosteroizi de uz sistemic în cap.14], iar în șocul anafilactic, adrenalina s.c. sau i.v. (în acest caz diluată și administrată i.v. lent). [→ Agenți adrenergici și dopaminergici în cap.9].

Tabelul 30.3. Reacţii adverse (efecte secundare) ale medicamentelor cu acţiune deprimantă centrală

Grupa de medicamente	Denumirea medicamentului (DCI)	Reacţii psihice	Reacţii motorii şi de coordonare	Reacţii ale SNV	Reacţii ale organelor de simţ	Reacţii endocrine	Dependenţă sau toleranţă	Reacţii alergice	Alte reacţii
Antipsihotice tipice (convenţionale)	Clorpromazină	Somnolenţă	Sindrom parkinsonian (tulburări extrapiramidale); diskinezii tardive	Uscăciunea gurii. Sindrom neuroleptic malign (hipertermie, paloare, hipersudoraţie, deshidratare)	Tulburări de vedere	Impotenţă ginecomastie frigiditate, amenoree		Erupţii cutanate; fotosensibilizare	Astenie; constipaţie; icter colestatic; leucopenie cu neutropenie
	Haloperidol	Stări depresive; stări confuzionale	Sindrom parkinsonian; crampe musculare	Sindrom neuroleptic malign	Tulburări de vedere. Parestezii; hiperalgii				Tahicardie; hipotensiune arterială; anorexie, greaţă, vărsături
	Proclorperazină	Somnolenţă	Sindrom parkinsonian	Uscăciunea gurii	Tulburări de vedere	Ginecomastie; impotenţă; frigiditate			Constipaţie; retenţie de urină
	Tioridazin			Uscăciunea gurii	Tulburări de acuitate vizuală	Amenoree galactoree		Fotosensibilizare	Hipotensiune ortostatică; aritmii cardiace; icter colestatic; leucopenie cu neutropenie
Antipsihotice atipice	Clozapin	Cefalee, ameţeli, somnolenţă, confuzie		Uscăciunea gurii	Tulburări de vedere				Greţuri, vărsături, constipaţie; leucopenie cu neutropenie
	Olanzapin	Somnolenţă							Creştere în greutate; hipotensiune arterială
	Risperidon	Cefalee, agitaţie, insomnie	Sindrom parkinsonian	Sindrom neuroleptic malign	Tulburări de vedere	Dereglări menstruale; galactoree		Erupţie urticariană	Hipotensiune ortostatică; greaţă, vărsături, constipaţie; dureri abdominale
	Ziprasidon	Cefalee, agitaţie	Sindrom parkinsonian		Tulburări de vedere				Astenie; tahicardie, hipotensiune arterială; constipaţie

Continuare tabelul 30.3.

Grupa de medicamente	Denumirea medicamentului (DCI)	Reacţii psihice	Reacţii motorii şsi de coordonare	Reacţii ale SNV	Reacţii ale organelor de simţ	Reacţii endocrine	Dependenţă sau toleranţă	Reacţii alergice	Alte reacţii
Anxiolitice (tranchilizante)	Benzodiazepine (alprazolam, diazepam medazepam, bromazepam)	Somnolenţă sau agitaţie; ameţeli; confuzie		Uscăciunea gurii	Tulburări de vedere		Dependenţă fizică şi psihică; toleranţă		Oboseală; constipaţie; hipotensiune arterială; deprimare respiratorie
	Hidroxizin	Somnolenţă, cefalee ameţeli	Tremor	Uscăciunea gurii				Erupţii cutanate	Astenie; hipotensiune arterială
	Meprobamat	Somnolenţă; cefalee					Dependenţă şi toleranţă	Erupţii cutanate; artralgii	Anorexie, greaţă, vărsături, diaree; hipotensiune ortostatică; febră + frisoane
Hipnotice şi sedadative	Fenobarbital	Somnolenţă; confuzie;						Erupţii cutanate	Oboseală; hipoprotrombinemie cu hemoragii la NN din mame tratate cu fenobarbital
	Zolpidem	Confuzie; somnolenţă	Ameţeli; ataxie				NU		Astenie
	Zopiclon	Confuzie; somnolenţă; cefalee	Ameţeli;				Dependenţă şi toleranţă	Posibile erupţii cutanate	Astenie; greţuri, vărsături

31. INTERACŢIUNI ŞI INCOMPATIBILITĂŢI MEDICAMENTOASE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

IMAO = inhibitorii monoaminooxidazei = medicamente care acţionează blocând efectul unei enzime (monoaminooxidaza) asupra catecolaminelor (noradrenalina, adrenalina şi dopamina) şi a serotoninei, pe care le dezaminează şi, deci, le inactivează. Sunt utilizate ca antidepresive, unele şi pentru prevenirea acceselor de migrenă. În nomenclatorul românesc de medicamente apar ca inhibitoare selective ale monoaminooxidazei B, medicamentele selegilină şi rasagilină – utilizate în boala Parkinson.

Interacţiune medicamentoasă = reacţie între medicamente administrate concomitent sau reacţie între un medicament şi o componentă alimentară sau farmaceutică (substanţe conservante, de vehiculare, de legătură etc).

x
x x

Administrarea concomitentă a două sau mai multe medicamente poate duce la modificări ale acţiunii acestora sau chiar la efecte secundare nedorite. În asemenea cazuri pot interveni diferite mecanisme cum ar fi: interceptarea unor faze din procesul farmacocinetic; afectarea sensibilităţii organelor-ţintă; inhibiţia sau inducţia izoenzimelor din grupa citocromilor etc. Deoarece interacţiunile medicamentoase sunt foarte numeroase, ne rezumăm la prezentarea principalelor interacţiuni întâlnite la medicamente din câteva clase mai importante, detaliile urmând a fi citite de pe prospectul fiecărui produs în parte.

31.1. MEDICAMENTE A CĂROR ASOCIERE ESTE CONTRAINDICATĂ

Din grupul ***antibiotice:***

~ **Claritromicina** NU se asociază cu cisaprid (= **Coordinax** – prokinetic gastrointestinal), cu pimozid (= **Orap** – neuroleptic cu proprietăţi anxiolitice) şi cu terfenadină (= **Histadin®** – antihistaminic de generaţia a II-a).

~ **Eritromicina** NU se asociază cu astemizol (antihistaminic de generația a II-a), cu cisaprid, cu pimozid și cu terfenadină.

Dintre ***antiepileptice:***

~ **Carbamazepin (Finlepsin®, Stazepin®)** NU se asociază cu IMAO (inhibitorii monoamino-oxidazei), reprezentați prin selegilină și rasagilină (folosite în boala Parkinson).

Din clasa ***antifungice:***

~ **Fluconazol (Diflucan®)** NU se asociază cu inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO), și cu tioridazin (medicament neuroleptic).

~ **Itraconazol (Sporilin®)** NU se asociază cu alprazolam (= **Xanax®** – medicament anxiolitic), astemizol, chinidină (medicament antiaritmic), cisaprid, lovastatin (medicament hipolipemiant), midazolam (= **Dormicum®** – hipnotic și sedativ), pimozid, simvastatin (= **Zocor®** – hipolipemiant).

~ **Ketoconazol (Nizoral®)** NU se asociază cu alprazolam, astemizol, cisaprid, terfenadină.

~ **Voriconazol** NU se asociază cu alcaloizi din secara cornută (ergot), reprezentați prin dihidroergotamină (= **Cofedol®** – medicament antimigrenos) dihidroergotoxină (= **Co-Dergocrin®** – vasodilatator), ergometrină și metilergometrină (ocitocice); cu astemizol, barbiturice, carbamazepin, chinidină, cisaprid, pimozid, cu rifabutin și rifampicină (antituberculoase), cu sirolimus (imunosupresor selectiv) și cu terfenadină.

Dintre ***antiretrovirale:***

~ **Efavirenz** NU se asociază cu astemizol, cisaprid, pimozid, terfenadină.

Dintre ***antidepresive:***

~ **Citalopram** NU se asociază cu IMAO, adică cu selegilină și rasagilină.

~ **Fluoxetin** și **fluvoxamina** NU se asociază cu astemizol, cisaprid, IMAO, pimozid, terfenadină, tioridazin (medicament antipsihotic).

~ **Paroxetina** NU se asociază cu IMAO și cu tioridazin.

~ **Sertralina** NU se asociază cu IMAO și cu pimozid.

Dintre ***antitusive cu acțiune centrală:***

~ **Dextrometorfan** NU se asociază cu IMAO.

Dintre ***anxiolitice (tranchilizante):***

~ **Alprazolam** NU se asociază cu itraconazol și ketoconazol (antifungice).

31.2. MEDICAMENTE CARE PRIN ASOCIERE SUFERĂ MODIFICĂRI ALE ACȚIUNII

Următoarele asociații de medicamente duc la intensificarea sau la diminuarea acțiunii unuia dintre ele sau la tulburări funcționale.

Din clasa **adrenergice** (simpaticomimetice): adrenalina, noradrenalina, dopamina și dobutamina, dacă se asociază cu glicozizi digitalici, produc tulburări de ritm cardiac; cu antidepresive triciclice (amitriptilină, clomipramin = **Anafranil®**, maprotilin = **Ludiomil®**) determină hipertensiune arterială și aritmii cardiace; cu β-blocante (propranolol) au un efect bronhodilatator mult scăzut.

Din clasa **anticoagulante orale**: acenocumarol (**Trombostop®**) și warfarina înregistrează o ***creștere*** a efectului anticoagulant în caz de asociere cu heparină, cu antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, clopidogrel = **Plavix®**, dipiridamol, ticlopidină = **Ticlid®**), cu acid valproic (**Convulex®**, **Depakine®**), cu amiodaronă, chinidină, hormoni tiroidieni, cu antiinflamatoare nesteroidiene (antireumatismale: diclofenac, ibuprofen, naproxen, piroxicam), cu acid nalidixic, cu antibiotice din clasa macrolide, cu cefalosporine, cloramfenicol, cotrimoxazol, nitrofurantoin, sulfamide, tetraciclină, izoniazidă, fluconazol și ketoconazol. Dimpotrivă, au o acțiune de ***scădere*** a efectului anticoagulant asocierile cu barbiturice, cu carbamazepină, fenitoină, glucocorticoizi (**Prednison**) și cu rifampicină.

Din clasa **anticolinergice** (parasimpaticolitice, vagolitice): atropina și scopolamina prezintă o ***creștere*** a reacțiilor adverse dacă se asociază între ele sau cu antihistaminice tip H_1 (prometazină = romergan, ketotifen, loratadină, meclozină = **Emetostop®**), cu chinidină sau cu neuroleptice (clorpromazină, proclorperazină = **Emetiral**, haloperidol, tioridazină). Asocierea cu digoxină duce la ***creșterea*** efectelor de tip digitalic.

Din clasa **antidepresive triciclice**: amitriptilina, clomipramina (**Anafranil®**) și maprotilina (**Ludiomil®**), dacă se asociază cu alcool, cresc efectul deprimant al acestuia; cu anticolinergice (atropina) ***cresc*** efectele secundare ale acesteia; cu barbiturice li se ***diminuează*** acțiunea principală, cea antidepresivă; cu chinidina ***crește*** cardiotoxicitatea acesteia; cu clonidina ***scade*** efectul hipotensor al acesteia; cu simpaticomimetice (adrenalină, noradrenalină, dobutamină, dopamină) produc hipertensiune arterială și tulburări de ritm cardiac; cu tioridazina li se ***amplifică*** efectul antidepresiv.

Din clasa **antihistaminice anti-H_1** (antialergice): prometazina ketotifen, loratadina sau cetirizina asociate cu alcool sau cu hipnotice-sedative (amobarbital, fenobarbital, ciclobarbital, nitrazepam) le ***intensifică*** acțiunea deprimantă asupra SNC.

Din clasa **antihistaminice anti-H_2** (antiacide): cimetidina, famotidina, nizatidina sau ranitidina ***amplifică*** acțiunea următoarelor substanțe, dacă se

asociază cu ele: alcoolul; anticoagulante orale (acenocumarol, warfarină); antidepresive triciclice (amitriptilină, clomipramin, maprotilin); fenitoină; benzodiazepine (diazepam, medazepam = **Rudotel®**; bromazepam); β-blocante adrenergice (atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol, propranolol, sotalol); carbamazepină; chinidină; lidocaină; nifedipină.

Din clasa **antiinflamatoare nesteroidiene** (AINS): acidul acetilsalicilic asociat cu heparină sau cu anticoagulante orale (acenocumarol, warfarină) le ***mărește*** acestora efectul până la risc de sângerare; cu corticosteroizi (prednison, dexametazonă) poate produce hemoragii digestive superioare; cu insulina îi ***crește*** acțiunea hipoglicemiantă; asocierea cu inhibitorii enzimei de conversie (captopril, enalapril, lisinopril, trandolapril) le ***scade*** efectul hipotensor și poate duce la fenomene de insuficiență renală acută. Ibuprofen, indometacin, naproxem sau piroxicam asociate cu antihipertensive (clonidină, metildopa, reserpină) le ***scad*** acestora acțiunea; asocierea cu săruri de litiu ***crește*** toxicitatea litiului; asocierea cu metotrexat ***crește*** toxicitatea metotrexatului.

Din clasa **barbiturice**: amobarbital, ciclobarbital, fenobarbital înregistrează ***creșterea*** efectului deprimant asupra SNC, în caz de asociere cu acid valproic, consum acut de alcool, antipsihotice (clorpromazină, levomepromazină, tioridazină, haloperidol) și alte deprimante centrale. Dimpotrivă, se constată ***scăderea*** efectului barbituricelor în asocierile cu acid folic și alcoolism cronic. Asocierea barbituricelor cu anticoagulante orale (acenocumarol) ***scade*** acțiunea anticoagulantă a acestora; cu antidepresive ***scade*** efectul antidepresiv al acestora; cu cloramfenicol, doxiciclină, corticosteroizi, ciclosporină, cisplatină, chinidină, felodipină – le ***scade*** acțiunea tuturor acestora.

Din clasa **benzodiazepine**: alprazolam, bromazepam, diazepam, medazepam înregistrează ***creșterea*** efectului dacă se asociază cu alcoolism acut, antipsihotice și alte deprimante centrale, diltiazem, antibiotice din clasa macrolide (eritromicina, azitromicina, claritromicina). Asocierea cu digoxin duce la ***amplificarea*** efectelor digitalice.

Din clasa **cardiotonice digitalice** (glicozizi digitalici tip digoxină): asocierea acestora cu adrenergice (adrenalina, noradrenalina, dobutamina sau dopamina) sau cu săruri de calciu determină tulburări de ritm cardiac; cu β-blocante (propranolol, sotalol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol) produce bradicardie sau bloc atrioventricular; asocierea cu fenitoină ***scade*** efectele digitalice; dimpotrivă, efectele digitalice sunt ***amplificate*** până la toxicitate prin asocierea cu unele antiaritmice (chinidină, amiodaronă, verapamil), cu ciclosporină sau metoclopramid.

Din clasa **sulfamide hipoglicemiante orale**: glibenclamida, tolbutamida, glipizid și glimepirid (**Dibiglim®**) suferă o ***creștere*** a efectului hipoglicemiant dacă sunt asociate cu consum acut de alcool, cu hormoni androgeni, cu doze mari de acid acetilsalicilic, cu anticoagulante orale (acenocumarol, warfarină),

β-blocante adrenergice (propranolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol), ciclofosfamidă, fenilbutazonă, fluconazol, tetraciclină. Dimpotrivă, se constată ***scăderea*** efectului hipoglicemiant în caz de asociere cu alcoolismul cronic, simpaticomimetice (adrenalină, dopamină), clorpromazină, corticosteroizi.

32. INTOXICAŢII ACUTE

DEFINIŢII ŞI EXPLICAŢII

Acidoză metabolică = tulburare a echilibrului acido-bazic din organism produsă prin acumularea de acid lactic sau de cetoacizi, prin pierdere excesivă de sodiu sau prin insuficienţă renală cu scăderea eliminării de hidrogenioni. Clinic, este caracterizată, printre altele, de respiraţia rară şi profundă tip Kussmaul (respiraţia acidotică).

Amauroză = pierderea vederii (orbire) fără leziuni decelabile ale ochiului.

Emolient = substanţă care, prin ungere, înmoaie o suprafaţă de piele sau de mucoasă.

Euforie = bună-dispoziţie exagerată, manifestată zgomotos.

Exsangvinotransfuzie = înlocuirea unei mari părţi (până la 95%) din sângele unei persoane, cu sânge din altă sursă, prin scoateri şi introduceri succesive, repetate, de mici cantităţi egale (cele scoase cu cele introduse) de sânge, până la realizarea procentului de înlocuire dorit.

Hematemeză = vărsătură cu sânge.

Hemodializă = metodă de epurare extrarenală a sângelui, urmărind extragerea excesului de apă, de produşi azotaţi sau de substanţe toxice din plasmă. Se efectuează printr-o circulaţie extracorporeală, cu hemodializorul, aparat înzestrat cu membrane semipermeabile şi pompe („rinichiul artificial") şi alimentat cu soluţii speciale care au diferite presiuni osmotice.

Hemofiltrare = procedeu de epurare extrarenală în care sângele este debarasat de deşeuri toxice prin ultrafiltrare, folosindu-se o presiune hidrostatică ridicată printr-o membrană cu anumite proprietăţi.

Hemoperfuzie = procedeu de epurare extrarenală a sângelui, pentru a-l debarasa de o substanţă toxică de origine exogenă. Intr-un circuit extracorporeal, sângele este trecut printr-un cartuş filtrant, conţinând carbon activat care adsoarbe toxicul.

Magnesia usta = oxid de magneziu = magnezie calcinată = pulbere cu acţiune antiacidă şi laxativă.

Melenă = scaun negru (ca păcura), conţinând sânge digerat, provenit de la o hemoragie digestivă superioară.

Oxigen hiperbar = oxigen introdus cu suprapresiune (de 2-3 atmosfere), pentru a disocia astfel carboxihemoglobina formată în intoxicația cu CO (NU și cu CO_2!) și a face hemoglobina din nou disponibilă pentru captarea oxigenului.

Perioadă de latență = în toxicologie, perioada mută de la ingerarea unui toxic până la apariția primelor semne de intoxicație.

Pesticid = otravă folosită contra dăunătorilor (insecte, rozătoare, buruieni).

Rodenticid = *raticid* = otravă împotriva șoarecilor și a șobolanilor.

Sialoree = salivație excesivă.

32.1. INTOXICAȚII CU DIFERITE SUBSTANȚE (INCLUSIV MEDICAMENTE)

Intoxicațiile acute pot fi accidentale (în situația copiilor nesupravegheați) sau voluntare, în scop de sinucidere.

Si în cazul intoxicațiilor medicamentoase, acestea pot fi tot accidentale – prin depășirea dozelor terapeutice – sau voluntare. Cele mai frecvente intoxicații cu medicamente sunt acute, provocate de o supradozare într-o singură administrare sau în administrări repetate la intervale foarte scurte. Toxicitatea unei substanțe, determinată experimental, se exprimă în mod curent prin DL_{50} care înseamnă doza necesară pentru a ucide 50% (deci jumătate) din organismele expuse acelei doze. Tabelul 32.1 rezumă caracteristicile principale și tratamentul de urgență în intoxicațiile întâlnite mai frecvent.

Tabelul 32.1. Intoxicații cu diferite substanțe, inclusiv cu medicamente (în ordine alfabetică)

Substanța sau medicamentul	Principalele simptome și tulburări produse	Evoluția finală	Antidoturi specifice și tratament de urgență
Acetaminofen → Paracetamol			
Acetonă (prin ingerare sau prin inhalare, fiind foarte volatilă)	Tuse, vărsături, tahicardie, halenă de acetonă a respirației, acidoză metabolică	Somnolență, convulsii, mioză	PEV cu SG + SF + sol. bicarbonat de Na 8,4%. Vit. C i.v. Oxigen.
Acid acetic (esență de oțet) și oțet aromatic (prin ingerare)	Arsuri și escare ale mucoasei bucale. Colici abdominale, vărsături, scaune sangvinolente. Hematurie, icter hemolitic.	Posibilă perforație gastrică. Colaps. După 10-14 zile: stenoză esofagiană (pentru care se vor face atunci dilatații esofagiene) sau stenoză pilorică.	Lapte, sau *Magnesia usta*, sau albuș de ou bătut sau soluție slabă de săpun. PEV cu SG + SF + sol. bicarbonat de Na. Hidrocortizon hemisuccinat i.v. *Atenție*: sunt *contraindicate* spălătura gastrică și provocarea de vărsături.

Continuare tabelul 32.1.

Acid acetilsalicilic (aspirină)	Colici abdominale, vărsături, hemoragii digestive, respirație de tip acidotic, deshidratare. Acidoză metabolică cu cetonemie.	Tulburări de vedere, halucinații, tremurături, convulsii și comă.		***Atenție***: în caz de hematemeză, NU se face spălătură gastrică! PEV cu SG + SF + sol. bicarbonat de Na 8,4%. Fitomenadion i.v. Dicarbocalm. Hemodializă.
Acid boric și borax (tetraborat de sodiu)	Colici abdominale, vărsături, diaree, uneori hemoragii digestive. Colaps vascular. Acidoză metabolică.	Insuficiență hepatică și renală		Spălătură gastrică, purgativ salin. PEV cu SG + SF + sol.bicarbonat de Na 8,4%. Hidrocortizon hemisuccinat. Hemoperfuzie.
Acid cianhidric (acid prusic), cianură de sodiu și cianură de potasiu. (Prin inhalare sau prin ingerare. Glicozizi de acid cianhidric există în cantități foarte mici în sâmburii de zarzăre, cireșe, vișine și de migdale amare)	Cefalee, spasm laringian, dispnee, halenă de migdale amare, facies roșu-aprins, midriază, tahicardie.	Convulsii, comă. ***Atenție***: posibilă moarte fulgerătoare!	În caz de ingerare: spălătură gastrică cu sol. de permanganat de K 2‰, purgativ salin.	Inhalații de nitrit de amil. Nitrit de sodiu sau tiosulfat de sodiu i.v. Oxigen. Ventilație artificială manuală externă sau insuflații cu balonul Ruben.
Acid fluorhidric și fluoruri (prin inhalare de vapori sau prin ingerare)	Prin inhalare: lăcrimare, usturimi la ochi, tuse, răgușeală, cianoză, sufocație	Edem pulmonar acut		Aspirația secrețiilor, antitusive, oxigen, aerosoli, sedative.
	Prin ingerare: ulcerații bucale dureri abdominale, vărsături sangvinolente, diaree. Arsuri (flictene) pe piele.	Deshidratare acută cu colaps. Convulsii	Spălarea tegumentelor cu apă sau cu lapte. ***Atenție***: spălătura gastrică și provocarea de vărsături sunt *contraindicate.* Se va administra lapte sau cretă pisată în suspensie sau *Magnesia usta*. Gluconat de calciu i.v. lent. PEV cu SG + SF.	
Acid oxalic și oxalați	Arsuri pe mucosa bucală. Dureri abdominale. Vărsături. Hipocalcemie.	Edem glotic. Convulsii hipocalcemice.		*Contraindicații*: spălătură gastrică. Ingerare de lapte sau *Magnesia usta*. PEV. Gluconat de calciu i.v.
Acizi corozivi minerali: acid azotic, acid clorhidric concentrat, acid sulfuric	Arsuri în jurul gurii și pe mucoasa bucofaringiană, cu formare de escare. Dureri abdominale. Hematemeză, melenă. Colaps vascular. Hemoliză toxică.	Edem glotic; edem pulmonar acut. Posibilă perforație gastrică cu peritonită acută generalizată. După 10-14 zile stenoză esofagiană (pentru care se fac atunci dilatări) sau pilorică.		***Atenție***, spălătura gastrică și provocarea de vărsături sunt *contraindicate*. Ingerare de lapte sau *Magnesia usta* sau soluție slabă de săpun de toaletă. Suspensii emoliente pentru gură. Analgezice injectabil (opiacee de sinteză). PEV. Hidrocortizon hemisucc. i.v. Oxigen.
Alcool etilic (spirt sanitar) și băuturi alcoolice (Prin ingerare, foarte rar prin inhalare de vapori)	Euforie, excitație, logoree, tulburări de echilibru, halenă alcoolică, violență, incontinență urinară.	Somnolență; coma etilică. Stop respirator.		Spălătură gastrică, purgativ salin. PEV cu SG 10-20%. Vit. B_1, B_2, B_6 inj. În apnee, insuflații sau ventilație artificială manuală.

Continuare tabelul 32.1.

Alcool metilic (spirt industrial)	Cefalee, vâjâituri în urechi, vărsături, diaree, dispnee, colaps vascular	Amauroză, edem pulmonar acut.	Spălătură gastrică. Alcool etilic *per os* sau i.v. (este antidot). PEV incluzând şi bicarbonat de Na. Uneori hemodializă.
Aminofenazonă	Colaps vascular, neutropenie severă	Insuficienţă renală acută, comă.	Spălătură gastrică, purgativ salin. PEV. Hemodializă. Stimulente ale coloniilor granulocitare (Neupogen)
Amitriptilină, imipramină şi alte antidepresive	Tahicardie, palpitaţii, hipotensiune arterială, dispnee, ameţeli, tremurături. Unele produc tulburări de ritm cardiac	Confuzii, halucinaţii	Spălătură gastrică, purgativ salin. PEV. În caz de tulburări de ritm cardiac se administrează antiaritmicele corespunzătoare.
Anilină (derivat de nitrobenzen, folosit în tuşuri, cerneluri, unii coloranţi) şi alte substanţe methemoglobinizante (nitriţii).	În sânge se formează methemoglobină, compus stabil care NU mai captează oxigenul. Apar cianoză, dispnee, vărsături, somnolenţă, delir, colaps vascular.	Anemie hemolitică toxică. Nefropatie tubulo-interstiţială cu uremie.	Spălătură gastrică, purgativ salin. PEV incluzând şi bicarbonat de Na. Albastru de metilen sol. sterilă 1%o i.v. sau vit. C în doze mari i.v.
Antigel auto (etilenglicol)	Vărsături, tulburări de ritm cardiac, contracturi musculare, convulsii. Acidoză metabolică	Insuficienţă renală acută gravă prin necroză tubulară. Comă, insuficienţă cardiorespiratorie acută.	Spălătură gastrică, PEV incluzând sol. bicarbonat de Na, manitol, furosemid, alcool etilic 10-20% i.v. (e antidot), vit. B1 şi vit.B6, hemodializă.
Arsenic (în unele rodenticide, şoricioaică şi alte pesticide)	Vărsături, diaree. Deshidratare şi colaps vascular.	Convulsii, comă. Edem pulmonar acut.	Spălătură gastrică. Dimercaptopropanol (BAL) i.m. PEV. Hidrocortizon hemisuccinat i.v. Uneori hemodializă.
Atropină, scopolamină (alcaloizi midriatici, se găsesc şi în plante solanacee) şi medicamente pe bază de belladonă	Facies vultuos, tegumente şi mucoase uscate, midriază, delir, halucinaţii, agresivitate, febră. Glob vezical prin retenţie acută de urină.	Colaps vascular, comă atropinică	Spălătură gastrică, purgativ salin. Pilocarpină sau prostigmină (Miostin). PEV. Sondă vezicală. La nevoie, reanimare cardiorespiratorie.
Barbiturice → Fenobarbital			
Baze caustice (sodă caustică, potasă caustică, leşie, apă de var)	Arsuri pe tegumente, buze, mucoasa bucofaringiană cu formare de escare. Disfagie, sialoree, dureri epigastrice. Vărsături adesea sangvinolente, diaree, melenă. Colaps vascular.	Edem laringian sau edem pulmonar acut. Posibilă perforaţie gastrică cu peritonită acută generalizată. După 10-14 zile stenoză esofagiană pentru care atunci se fac dilatări esofagiene.	Sunt *contraindicate* spălătura gastrică şi provocarea de vărsături. Ingerare de suc de lămâie diluat în apă sau de oţet diluat în apă. PEV. Analgezice opioide inj. Pentru mucoasa bucală soluţii emoliente conţinând anestezină şi hidrocortizon.
Bromuri	Iniţial iritabilitate, apoi cefalee, mers ebrios, somnolenţă, dispariţia unor reflexe, stupoare, comă.		Spălătură gastrică, PEV cu soluţii de Na Cl.

Continuare tabelul 32.1.

Chinină și derivați: clorochină, chinidină, Plaquenil®	Vărsături, dureri abdominale, cefalee, amețeli, scăderea acuității vizuale, midriază, hipoacuzie. Colaps circulator.	Tulburări respiratorii, insuficiență cardiacă, comă.	Spălătură gastrică, purgativ salin. PEV incluzând și bicarbonat de Na.
Cianură de potasiu, cianură de sodiu → Acid cianhidric			
Ciumăfaia (laurul, *Datura stramonium*): plantă din familia Solanacee → Atropină, scopolamină			
Ciuperci otrăvitoare producând sindrom colinergic din cauza muscarinei: *Clitocybes, Inocybes*	Grețuri,vărsături, epigastralgii, catar oculonazal, sialoree, transpirații, mioză,	Bronhoree, bradicardie, hipotensiune arterială.	Spălătură gastrică cu sol. permanganat de K 1‰, purgativ salin. Atropină inițial i.v. apoi i.m.
Ciuperci otrăvitoare producând sindrom atropinic: *Amanita muscaria* (buretele pestriț), *A. pantherina, A.regalis*	Grețuri, vărsături, dureri abdominale, uscăciunea mucoaselor, agitație, tremurături, midriază	Incoerență, obnubilare, delir, comă atropinică	Spălătură gastrică, PEV, sedative inj.
Ciuperci otrăvitoare producând sindrom resinoidian: *Entoloma, Hebeloma, Tricholoma.*	Grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree.	Sindrom de deshidratare acută	Antidiareice (dacă diareea este intensă), antispastice. PEV de rehidratare
Ciuperci otrăvitoare producând sindrom halucinator: *Psilocybes*	Euforie, dezorientare, halucinații vizuale și auditive, fugă de idei, tremurături.	Astenie, somnolență	Spălătură gastrică, clorpromazină, haloperidol.
Ciuperci otrăvitoare producând sindrom giromitrian (helvelian): *Giromitra, Helvella*	Perioadă de latență 10-25 ore, apoi grețuri, vărsături, diaree, colici abdominale, febră, agitație, colaps vascular.	Icter, hemoglobinurie, anurie, delir. Letalitate 10-15%	Acid folic, piridoxină. Exsangvinotransfuzie
Ciuperci otrăvitoare producând sindrom orelanian: *Cortinarius*	Perioadă de latență 2-17 zile, apoi vărsături, diaree, icter prin hepatită toxică.	Nefrită interstițială cu anurie. Letalitate 15%.	Corticosteroizi, PEV cu arginină-sorbitol și SG, silimarină, vitamine din grupul B, hemodializă.
Ciuperci otrăvitoare producând sindrom faloidian: *Amanita phalloides* (buretele viperei)	Perioadă de latență 6-40 ore, apoi colici abdominale, astenie, crampe musculare, vărsături sangvinolente, diaree cu sânge, deshidratare cu șoc anhidremic. Icter, hepatomegalie.	Insuficiență renală acută cu anurie. Comă hepatică. Letalitate 90%	PEV cu SG + SF, arginină-sorbitol, silimarină, penicilină, corticosteroizi, exsangvinotransfuzie sau hemoperfuzie sau Hemodializă.
Cloralhidrat	Somnolență, bradipnee, colaps circulator.	Comă, depresie respiratorie	Spălătură gastrică, PEV cu SG + SF, purgativ salin, insuflații sau ventilație artificială manuală
Clorat de potasiu → Substanțe methemoglobinizante			
Clorpromazină → Plegomazin			
Codeină → Morfină și alți alcaloizi din opiu			
Cofeină	Palpitații, tahicardie, HTA	Convulsii tonico-clonice	Diazepam i.v. lent sau fenobarbital i.m.
Diazepam și alte tranchilizante (medazepam = Rudotel®; hidroxizin; meprobamat)	Somnolență, hipotonie musculară, ataxie, erupții cutanate, colaps circulator, bradipnee.	Comă, depresie (paralizie) respiratorie	Se montează PEV, manevre de reanimare respiratorie, oxigen. Eventual hemodializă
Digoxin și alți glicozizi digitalici	Vărsături, dureri abdominale, bradicardie și alte tulburări de ritm cardiac, xantopsie (vedere în galben) delir, halucinații	Flutter și fibrilație ventriculară până la deces	Spălătură gastrică, anticorpi monoclonali antidigitalici; clorură de potasiu i.v. sau per os; fenitoin; diferite antiaritmice în funcție de tipul de aritmie

Continuare tabelul 32.1.

Dioxid de carbon (CO_2) (prin inhalare). [*Atenție*, a NU se confunda cu oxidul (monoxidul) de carbon = CO]	Senzație de sufocare, agitație, tahicardie, HTA, hipoacuzie, scăderea acuității vizuale. Vărsături, ameteli.	Pierderea cunoștinței, convulsii, asfixie. (De fapt, NU este o intoxicație, ci o asfixie)	Scoatere rapidă la aer curat, oxigen, reanimare respiratorie, uneori intubație traheală cu ventilație asistată.	
Efedrină	Vărsături, agitație, delir, tahicardie, HTA, midriază	Insuficiență respiratorie acută	Spălătură gastrică, diazepam i.v. lent sau fenobarbital i.m., oxigen	
Emetiral (proclorperazină) → Plegomazin				
Etilenglicol → Antigel auto				
Fenitoină (difenilhidantoină)	Ataxie, nistagmus, erupții cutanate, hiperplazie gingivală, hipertrofii ganglionare	Leucopenie, anemie aplastică	Spălătură gastrică, hidrocortizon hemisuccinat, acid folic. În funcție de hemogramă transfuzii de sânge.	
Fenobarbital și alte barbiturice	Ataxie, nistagmus, incoerență, somnolență, hipotonie musculară.	Coma barbiturică; depresie respiratorie până la stop respirator	Spălătură gastrică, PEV cu SG + SF incluzând și bicarbonat de Na, intubație orotraheală cu ventilație automată, oxigen. Hemodializă extracorporeală	
Fenotiazine neuroleptice: emetiral, levomepromazin, plegomazin, tioridazin	Obnubilare sau agitație, parestezii, contracturi musculare, tahicardie, hipotermie, colaps vascular.	Comă, stop respirator	Spălătură gastrică, purgativ salin, încălzirea intoxicatului, PEV. Reanimare respiratorie, oxigen. Exsangvinotransfuzie.	
Fier (săruri și preparate cu fier)	Vărsături, diaree sangvinolentă, sindrom hemoragic cutaneomucos stare de șoc.	Acidoză metabolică, insuficiență hepatică cu icter	Spălătură gastrică cu apă bicarbonatată; deferioxamină (Desferal®) – este chelator de Fe, se dă pe sonda gastrică, și i.v. apoi i.m. În lipsa acestuia: Edetamin sau dimercapto-propanol. PEV pentru diureză osmotică. Hemodializă sau exsangvinotransfuzie.	
Heparină	Fenomene hemoragice: epistaxis, gingivoragii, metroragii, hemoragii din plăgi, urticarie	Șoc anafilactic	Protamină sulfat i.v. lent	
Insectofungicide organo-fosforate: clorofos, clorthion, ecatox, ekation, ethion, fosfotox, malathion, parathion, verde de Paris. (Prin contact al pielii, inhalare sau ingerare)	Cefalee, sialoree, vărsături, colici abdominale, crampe și fibrilații musculare, mioză, extremități reci acoperite de transpirații, laringospasm, bronhoree, bradicardie, colaps. *Atenție*: reanimatorul trebuie să poarte mască și mănuși, fiind *pericol* de contaminare!!	Edem pulmonar acut, comă, paralizia musculaturii respiratorii (inclusiv diafragmul)	În caz de contact al pielii: duș cu apă și săpun; îmbrăcămintea izolată în saci de mușama. În caz de ingerare: spălătură gastrică, purgativ salin	PEV incluzând și bicarbonat de Na. Aspirrarea secrețiilor bronșice, oxigen. Reanimare respiratorie. Atropină i.v. până la apariția midriazei. Toxogonin i.v. Hidrocortizon hemisucc.

Continuare tabelul 32.1.

Izoniazidă (fostă HIN în vechea denumire)	Cefalee, parestezii, febră. Icter toxic; colaps circulator; acidoză metabolică	Convulsii; comă	Spălătură gastrică, purgativ salin. Vitamina B_6 (piridoxină) i.v.
Măselariță (*Hyosciamus niger*) și mătrăgună (*Atropa belladonna*): plante din familia solanacee → Atropină, scopolamină			
Mercur (săruri anorganice și organice de mercur)	Senzație de arsură bucofaringiană, epigastrică; vărsături sangvinolente și diaree sangvinolentă. Colaps vascular, oligoanurie. Acidoză metabolică.	Insuficiență renală acută, comă uremică	Spălătură gastrică, purgativ salin. PEV cu SG hipertonă, furosemid i.v. Căldură pe regiunea lombară. Dimercaptopropanol sau edetamină. Hemodializă (cea mai eficace)
Methemoglobinizante (substanțe care formează în sânge methemoglobina, compus stabil ce nu mai permite hemoglobinei să capteze oxigenul): anilină, tușuri, nitrat de potasiu, nitrit de potasiu, apă de puț bogată în nitriți → Anilină			
Miofilină (aminofilină) (pPrin ingerare sau prin supradozare injectabilă)	Anxietate, tremurături, cefalee, delir, vărsături, febră, palpitații, tahicardie. Colaps circulator	Insuficiență respiratorie acută severă. Fibrilație ventriculară cu oprirea cordului.	Spălătură gastrică, purgativ salin, PEV. Alopurinol.
Miostin (neostigmină) și alte parasimpaticomimetice (pilocarpină)	Tremurături, vărsături, incontinență de urină și de materii fecale, mioză; bradicardie; bradipnee; convulsii.	Insuficiență respiratorie acută	Spălătură gastrică, purgativ salin, atropină s.c., oxigen, reanimare cardiorespiratorie (permeabilizarea căilor respiratorii, insuflații), masaj cardiac extern.
Monoxid de carbon → Oxid de carbon [a NU se confunda cu dioxidul de carbon = CO_2]			
Morfină și alți alcaloizi din opiu (codeină, heroină) și morfinomimetice (pentazocină = Fortral®; petidină = Mialgin)	Inițial euforie, apoi vărsături, depresia SNC, mioză, bradicardie, bradipnee, somnolență, până la coma morfinică.	Edem pulmonar acut; depresie respiratorie. Moarte prin paralizie cardiorespiratorie	Spălătură gastrică cu soluție de permanganat de K 1‰, purgativ salin. Nalorfin sau naloxon (Narcan®) i.v. Reanimare cardiorespiratorie, oxigen.
Nicotină (alcaloid din tutun, folosit ca pesticid) (*Prin ingerare*)	Cefalee, amețeli, grețuri, vărsături, colaps circulator, fibrilații musculare	Convulsii tonico-clonice, comă. Moarte prin paralizia mușchilor respiratori	Spălătură gastrică cu permanganat de K sol. 1‰, apoi se introduce pe sondă suspensie de cărbune medicinal. PEV. Reanimare cardio-respiratorie.
Nitroglicerină și medicamente conținând nitriți	Tahicardie; dispnee; somnolență; colaps	Comă; depresie respiratorie	Albastru de metilen sol. apoasă sterilă 1‰ i.v. sau vitamina C i.v. în doze mari
Opiacee: codeină, morfină, heroină, pulbere de opiu, tinctură de opiu → Morfină			
Oxid de carbon (monoxid de carbon, CO) [*Atenție*: a NU se confunda cu dioxidul de carbon = CO_2]	În sânge se formează carboxihemoglobină. Apar cefalee, tegumente roșii-cireșii, grețuri, vărsături, scăderea acuității vizuale, hipotonie musculară extremă, tahicardie, polipnee, colaps.	Comă, stop cardiorespirator. *Atenție*: la concentrațiile mari de CO se poate produce moarte fulgerătoare!	Scoaterea rapidă la aer curat, dezobstruarea căilor respiratorii, oxigen concentrat 100% și hiperbar (la 2-3 atmosfere). Reanimare cardiorespiratorie. PEV. Hemodializă.

Continuare tabelul 32.1.

Paracetamol (acetaminophen)	Greţuri, vărsături, alterarea probelor hepatice; confuzie, somnolenţă, delir. La copii apar convulsii.	Comă hepatică letală; stop cardiorespirator	Spălătură gastrică. PEV cu SG. Acetilcisteină per os, rareori i.v. (deoarece i.v. = risc de reacţie anafilactică!)
Parathion → Insectofungicide organo-fosforate			
Petrol lampant şi produse petroliere (petrosin, benzină)	Vărsături, diaree, dureri abdominale, halenă de petrol, tuse, dispnee, tahicardie. Intoxicaţia se complică cu pneumonie.	Convulsii. Moarte prin paralizie respiratorie.	Ingerare de ulei de parafină, spălătură gastrică, PEV, oxigen, manevre de reanimare respiratorie, antibiotice inj.
Pilocarpină (medicament cu acţiune simpaticomimetică): simptomatologie şi tratament → Miostin			
Plante solanacee: ciumăfaie = laur *(Datura stramonium)*; mătrăgună *(Atropa belladonna)*, măselariţă *(Hyoscianus niger)* → Atropină, scopolamină			
Plegomazin® (clorpromazină) şi alte neuroleptice (emetiral, levomepromazină, tioridazină)	Dezorientare, somnolenţă, deviere conjugată a capului şi ochilor, hipotonie musculară, tremurături, mioză, convulsii, colaps circulator, hipotermie.	Comă; depresie respiratorie cu cianoză.	Spălătură gastrică, PEV, încălzirea extremităţilor cu sticle calde, oxigen, manevre de reanimare respiratorie
Romergan şi alte fenotiazine	Iniţial, fază de excitaţie, tremurături, confuzie, delir. Urmează fază de depresie, somnolenţă.	Colaps circulator; comă; insuficienţă respiratorie acută	Spălătură gastrică, PEV, încălzirea extremităţilor, hidrocortizon hemisuccinat, manevre de reanimare respiratorie, oxigen.
Verde de Paris (pesticid) → Insectofungicide organo-fosforate			
Warfarină şi alte anticoagulante antagoniste vitaminei K	Fenomene hemoragice cutaneo-mucoase (peteşii, echimoze), epistaxis, gingivoragii, hematemeză, melenă, hematurie	Şoc hemoragic sever	Spălătură gastrică, Fitomenadion i.v., transfuzii cu sânge sau plasmă proaspătă congelată = PPC (*Atenţie*: aceasta se introduce după decongelare şi încălzire la temperatura corpului).

32.2. ANTIDOTURI

Un antidot este o substanţă care neutralizează toxicul pătruns în organism, fie direct (prin inactivare chimică), fie anihilându-i efectul farmacologic. Tot antidoturi sunt şi chelatorii, substanţe care captează atomii metalici şi-i leagă în combinaţii organice netoxice, acestea fiind apoi eliminate pe cale renală. Iată o listă cu principalele antidoturi şi chelatori în uz:

~ **Acetilcisteina** (N-acetilcistena). Antidot în intoxicaţia cu paracetamol. Preparatele **Fluimucil®** şi **Siran®** se administrează pe cale orală sau pe sondă gastrică, după ce s-a efectuat spălătura gastrică. Preparatul **Hidonac®** se foloseşte în PEV în situaţiile când intoxicatul nu poate primi antidotul pe gură.

~ **Albastru de metilen** (*Methylenum coeruleum*) sub formă de soluție apoasă sterilă injectabilă 1‰ este indicat în intoxicația cu substanțe methemoglobinizante (anilină, cloranți, fenacetină, nitriți, nitrați, nitrobenzen, apă de puț bogată în nitriți). Se administrează i.v., dar se tinde în prezent să fie înlocuit cu vitamina C în doze mari i.v., deoarece prezintă risc de hemoliză.

~ **Albuș de ou**: sub formă de apă albuminoasă (6 albușuri crude bătute cu telul într-un litru de apă) este indicat pe gură sau pe sondă gastrică în ingerarea de compuși de metale grele (cadmiu, cupru, mercur). Imediat după introducerea pe sondă a 100 ml, se face evacuarea din stomac prin provocare de vărsătură sau sifonare pe sondă. Operațiunea se poate repeta.

~ **Alcool etilic** (etanol): utilizat ca antidot în intoxicațiile cu alcool metilic, alcool izopropilic și etilenglicol (din lichidul antigel de la automobile). Se administrează per os sau i.v., diluat în soluție glucoză 5-10%.

~ **Atropină sulfurică** (sulfat de atropină): cel mai puternic anticolinergic (parasimpaticolitic), este folosit ca antidot în intoxicația cu insecto-fungicide organofosforate (alkilfosfați, „verde de Paris", Paration, Ekatox, Pol-foschlor) și în intoxicația cu gaze de luptă neuroparalitice (Tabun, Sarin, Soman). În toate aceste cazuri, existând o toleranță crescută la atropină, dozele sunt mult mai mari decât cele terapeutice uzuale, iar administrarea se face i.v. (în mod uzual, atropina se administrează s.c.).

~ **Bicarbonat de sodiu** ($HNaCO_3$) se utilizează oral, dizolvat în apă, în unele cazuri de ingerare de acizi corozivi, în intoxicațiile cu alcool etilic, alcool metilic, cloranți, dinitrofenol, fenol, fier, insecto-fungicide organofosforate. Intravenos se folosește de obicei soluția molară hipertonă de bicarbonat de sodiu 8,4%, diluată în SG 5% și este indicată în toate intoxicațiile însoțite de acidoză metabolică (cele cu acid acetilsalicilic, salicilați) și în infoxicații cu unele antidepresive.

~ **Calciu** sub formă de săruri (carbonat de calciu = cretă, clorură de calciu, gluconat de calciu, zaharat de calciu) după suspendarea în apă se administrează *per os* în intoxicațiile cu acid oxalic, acid fluorhidric, fluoruri, fenol, etilenglicol.

~ **Calcium folinat (Leucovorin®)** se administrează i.v. imediat după orice PEV cu metotrexat în doze mari, pentru a-i combate efectul leucopenizant.

~ **Cărbune medicinal** (*Carbo medicinalis*) nu este de fapt un antidot, dar se folosește pe scară largă, acționând prin adsorbția (NU absorbția!) substanțelor toxice ingerate. Se utilizează sub formă de suspensie în spălătura gastrică efectuată cu sonda; o cantitate mică se lasă în tubul digestiv, pentru adsorbția toxicului trecut în intestin.

~ **Clorura de potasiu** (KCl): antidot în intoxicația cu glicozizi digitalici (digoxin). Dacă nu apar vărsături se poate administra per os. Mai sigură este calea i.v. sub formă de perfuzie cu soluție molară hipertonă de clorură de potasiu 7,45%, care trebuie însă diluată în SG 5%.

~ **Clorura de sodiu** (NaCl): antidot în intoxicația cu bromuri. Se poate administra *per os* ca sare de bucătărie, dar mai eficientă este calea i.v. sub formă de soluție de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic) sau soluție molară hipertonă 5,85%, diluată în SG 5%.

~ **Deferoxamină (Desferal®)**: este un chelator de fier indicat în intoxicația cu săruri de fier (NU cu fier, metalul ca atare!) și în stări patologice unde organismul este supraîncărcat cu fier: hemosideroze, transfuzii de sânge repetate, β-talasemia majoră. În intoxicații pe cale orală se poate administra pe sondă, după spălătura gastrică. În supraîncărcarea organismului cu fier se administrează prin perfuzii subcutanate de câte 8-12 ore, efectuate de obicei în cursul nopții cu pompa automată de perfuzie. Aceasta este atașată de corp printr-un ham și ritmul de perfuzie se reglează de la un buton.

~ **Dimercaptopropanol** (2,3-dimercaptopropanol, **Dimercaprol®**, **BAL®**). Antidot care se administrează i.m., dar există și fiole speciale pentru i.v. *Indicații*: intoxicații cu arsen sau compuși ai acestuia (gazul de luptă Lewisita, folosit în trecut); intoxicații cu săruri de metale grele (bismut, fier, mercur, nichel, plumb, stibiu), cu săruri de aur (NU cu aur, metalul ca atare; acesta NU produce intoxicație!). Toxicul este captat în moleculă, rezultă un compus stabil, solubil și care se elimină prin urină.

~ **Edetat de calciu disodic** (Ca-EDTA, **Edetamin®**) este un chelator care se administrează i.m. sau în PEV după diluare cu SG 5%, indicat în intoxicații cu săruri de metale grele: plumb (cu administrare numai i.m.), cadmiu (unde se poate da și *per os*), cobalt, crom, cupru, fier, mangan, mercur, nichel, plutoniu, toriu, zinc.

~ **Efedrină clorhidrică**. Este indicată în intoxicația cu clorură de metal, pentru combaterea bronhospasmului și mai puțin în intoxicațiile cu substanțe deprimante ale SNC (opiacee, barbiturice, scopolamină), pentru efectul de stimulare a funcțiilor nervoase. Fiole pentru administrare s.c.

~ **Flumazenil (Anexate®)** este antidot în intoxicația cu benzodiazepine: bromazepam; diazepam; medazepam (**Rudotel®**); alprazolam (**Xanax®**); lorazepam (**Anxiar®**). Administrare i.v. în bolus sau în PEV.

~ **Glucagon (Glucagen® Hypokit)**, nu este propriu-zis un antidot, dar fiind hormon hiperglicemiant (secretat de către celulele α din insulele Langerhans) are acțiune antagonistă insulinei și se utilizează în caz de supradozare în tratamentul cu insulină (această supradozare duce la hipoglicemie severă!). Administrare i.v. în urgențe, dar se poate și s.c., i.m.

~ **Gluconat de calciu** se utilizează în intoxicațiile cu acid oxalic, oxalați, acid fluorhidric, fluoruri, etilenglicol, săruri de plumb. Administrare i.v. (*Atenție*, dacă se injectează i.m. este dureros, produce noduli, efectul este tardiv, posibilă apariția unui flegmon fesier!).

~ **Hidroxicobalamină (Cyanokit®)**. Antidot în intoxicaţia cu cianuri. Administrare în PEV.

~ **Laptele** (antidot din bucătărie!) NU are totuşi proprietăţi de antidot universal, cum i s-au atribuit pe vremuri. Este *indicat* în ingestia de acizi corozivi minerali şi organici (acid azotic, acid sulfuric, acid clorhidric concentrat, acid acetic, acid formic, acid oxalic), fenol, săruri de metale grele (cupru, cadmiu, mercur), arsenic, izoniazidă. *Contraindicat strict* în intoxicaţiile cu insectofungicide organo-clorurate şi organo-foforate (Parathion, Ecatox), cu fosfor, nitrobenzenen, tetraclorură de carbon,- deoarece toţi aceşti produşi se dizolvă perfect în lapte şi li se favorizează astfel absorbţia intestinală!

~ **Nalorfină** (nor-alilmorfină, **Nalorphine**). Antidot în intoxicaţia cu derivaţi de opiu (morfină, heroină) sau cu substanţe sintetice morfinomimetice: petidină (**Mialgin**), pentazocină (**Fortral®**). Administrare i.v.

~ **Naloxon (Narcan®)**. Aceeaşi acţiune ca nalorfina. Administrare i.v., dar şi s.c., i.m., având – pe aceste ultime două căi – o instalare mai tardivă a efectului.

~ **Neostigmin (Miostin®)**. Substanţă anticolinesterazică (parasimpaticomimetică), cu efecte muscarinice şi nicotinice. Este rar folosit ca antidot în intoxicaţia cu substanţe anticolinergice (alcaloizi din belladonna: atropină, scopolamină) sau cu plante solanacee (mătrăguna, măselariţa, ciumăfaia). În mod curent, este indicat ca antidot pentru curarizante antidepolarizante: pancuronium (**Pavulon®**); mivacurium (**Mivacron®**); rocuronium (**Esmeron®**); vecuronium (**Norcuron®**). Administrare s.c., i.m. şi numai cu deosebită prudenţă i.v.

~ **Nitrit de amil** (*Amylium nitrosum*). Antidot în intoxicaţia cu acid cianhidric, formând cu acesta un complex netoxic de cianmethemoglobină. Se administrează prin inhalarea picăturilor din fiolă pe un tifon stropit, ţinut la nas.

~ **Obidoxim (Toxogonin®)**. Este un reactivator de colinesterază, indicat (în asociere şi precedat de atropină) în intoxicaţia cu insecto-fungicide organo-fosforate (Parathion). Administrare i.v.

~ **Oxid de magneziu** (*Magnesia usta*, magnezie calcinată). Se prezintă ca o pulbere, care cu acizii formează combinaţii netoxice şi uşor laxative, ceea ce le favorizează evacuarea. Se administrează *per os* sub forma unei suspensii în apă. *Indicaţii*: ingestie de acizi corozivi minerali şi organici. (în aceste intoxicaţii **NU** se face spălătură gastrică!).

~ **Oxigen (O_2) hiperbar**. Obţinut prin instalaţii speciale, este indicat în intoxicaţia cu oxid de carbon (monoxid de carbon = CO. ***Atenţie***, a NU se confunda cu dioxidul de carbon care este CO_2!). Monoxidul de carbon produce apariţia carboxihemoglobinei în sânge, împiedicând astfel transportul normal al oxigenului. O_2 hiperbar se administrează în concentraţie de 100%, la presiunea de 2 atmosfere, timp de 1/2 – 4 ore.

~ **Penicilamină (Cuprenil®)**. Medicament utilizat în ciroza hepatică (boala) Wilson, unde există o cantitate crescută de cupru în organism. Folosit şi ca